

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 14, №2, 2020

RUSSIA, TULA

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. 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, Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКа РФ от 31.10.2019 - п. 441.

Журнал основан в г. Туле в 2007 г. Выходит 6 раз в год.

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: 30.04.2020

РЕДАКЦИЯ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. 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, Semantic Scholar, и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».
Перечень ВАКа РФ от 31.10.2019 - п. 441.

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

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич д.м.н., профессор, зав. отделом рефлексотерапии НМИЦ «Реабилитация и курортология» Минздрава России, профессор кафедры восстановительной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Атлас Елена Ефимовна д.м.н., доцент, зав. кафедрой "Анатомия и физиология человека" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Борсуков Алексей Васильевич д.м.н., профессор, руководитель Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" и профессор кафедры факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии, зав. городским отделением диагностических и малоинвазивных технологий МЛПУ "Клиническая больница №1" (Смоленск)

Борисова Ольга Николаевна д.м.н., доцент, зам. директора медицинского института, зав. кафедрой "Внутренние болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Беляева Елена Александровна д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" Тульского государственного университета (Тула)

Булгаков Сергей Александрович д.м.н., профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации (Москва), профессор кафедры Организации медико-биологических исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва)

Волков Валерий Георгиевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Акушерство и гинекология" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Воронцова Зоя Афанасьевна д.б.н., профессор, зав. кафедрой "Гистология" Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко (Воронеж)

Веневцева Юлия Львовна д.м.н., зав. кафедрой "Профилактика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)

Гонтарев Сергей Николаевич д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии медицинского института Белгородского государственного университета (Белгород)

Гусейнов Ариф Зияд Оглы д.м.н., профессор, зав. каф. хирургии и онкологии с курсом клинической маммологии ЧОУ ДПО "Академия медицинского образования им. Ф.И. Инноземцева" (Санкт-Петербург), профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО "Тульский государственный университет"

Зилов Вадим Георгиевич академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. интегративной медицины ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)

Иванов Денис Викторович д.м.н., профессор кафедры "Внутренние болезни" медицинского института 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 Инесса Анатольевна	д.м.н., профессор, профессор кафедры интегративной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)
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 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Астраханский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ (Астрахань)
Сапожников Владимир Григорьевич	д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Педиатрия" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Сорокая 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

- ГОРНАЕВА Л.С.**
ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОСТЕОХОНДРОЗ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ГРЫЖЕЙ
МЕЖПОЗВОНОКОВОГО ДИСКА (обзор литературы) 6
GORNAEVA L.S.
JUVENILE OSTEochondROSIS COMPLICATED BY HERNIA INTERVERTEBRAL DISC
(literature review)
- БИРАГОВА А.К., КОЦОЕВА Г.А.**
КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ «МЕТАРЕХ» И «LEDERMIX» ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА 13
BIRAGOVA A.K., KOTSIOEVA G.A.
CLINICAL RATIONALE AND COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE USE THE
DRUGS "METAREX" AND "LEDERMIX" IN THE TREATMENT OF CHRONIC APICAL
PERIODONTITIS
- ДУНАЕВСКАЯ С.С., КОСИК А.А., НАРКЕВИЧ А.Н.**
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ 17
DUNAEVSKAYA S.S., KOSIK A.A., NARKEVICH A.N.
RISK FACTORS OF POSTRESECTION HEPATIC INSUFFICIENCY
- ХАВАНДЕЕВ М.Л., ЛИЩУК А.Н., КОЛТУНОВ А.Н., КАРПЕНКО И.Г., ИВАНОВ Д.В.**
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА
(обзор литературы) 22
KHAVANDEEV M.L., LISCHUK A.N., KOLTUNOV A.N., KARPENKO I.G., IVANOV D.V.
MODERN POSSIBILITIES TO HEART VALVE BIOPROSTHETICS (literature review)
- ГОЛУБЕВА Н.В., ИВАНОВ Д.В., ТРОИЦКИЙ М.С.**
ПАНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВНУТРИСЕМЕЙНЫХ ОТНОШЕНИЯХ, КАК
ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (обзор литературы) 32
GOLUBEVA N.V., IVANOV D.V., TROITSKY M.S.
PANIC DISORDERS IN FAMILY RELATIONS AS CONSEQUENCES OF THE
CORONAVIRUS EFFECTS (literature review)
- ХРОМУШИН В.А., ХАДАРЦЕВ А.А., ЛАСТОВЕЦКИЙ А.Г.**
ОЦЕНКА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ПНЕВМОНИИ 39
KHROMUSHIN V.A., KHADARTSEV A.A., LASTOVETSKY A.G.
ASSESSMENT OF MORTALITY FROM PNEUMONIA OF POPULATION OF THE TULA
REGION

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- ПЛЕХАНОВ Л.А., МОСКВИН С.В., ЗАХАРЧУК Ю.С., ШАЯХМЕТОВА Т.А.**
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С
ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА 46
PLEKHANOV L.A., MOSKVIN S.V., ZAKHARCHUK Yu.S., SHAYAKHMETOVA T.A.
NON-DRUG PREVENTION OF MOTOR DISORDERS IN CHILDREN WITH PERINATAL
AFFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VARIOUS GENESIS

ХАДАРЦЕВ А.А., ПЛАТОНОВ В.В., ДУНАЕВ В.А., СУХИХ Г.Т., ШАТСКИЙ М.А., ВОЛОЧАЕВА М.В.	
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА СУШЕНИЦЫ ТОПЯНОЙ (БОЛОТНОЙ) (<i>GNAFALIUM ULIGINOSUM L.</i> ; СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – <i>ASTERACEAE</i>) (СООБЩЕНИЕ V)	55
KNADARTSEV A.A., PLATONOV V.V., DUNAEV V.A., SUKHIKH G.T., SHATSKY M.A., VOLOCHAEVA M.V.	
CHEMICAL COMPOSITION OF ETHANOL EXTRACT OF THE MARSH CUDWEED (<i>GNAFALIUM ULIGINOSUM L.</i> ; <i>ASTERACEAE</i>) (BRIEF REPORT V)	
ДЯДИНА К.С.	
ПРОБЛЕМА КОМПЛЕКСНОСТИ ЛАБОРАТОРНО-КЛИНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ	
DYADINA K.S.	73
TO PROBLEM OF COMPLEXITY OF LABORATORY AND CLINICAL DISORDERS IN NORM AND PATHOLOGY	
ДЯДИНА К.С., ЗЕМСКОВ А.М., БЕРЕЖНОВА Т.А., МИХАЙЛОВА М.Д., ЗЕМСКОВА В.А., ДОБРОСОЦКИХ Г.В.	
ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
DYADINA K.S., ZEMSKOV A.M., BEREZHNOVA T.A., MIKHAILOVA M.D., ZEMSKOVA V.A., DOBROSOTSKY G.V.	81
PROSPECTS FOR IMMUNOTHERAPY OF PURULENT INFLAMMATORY DISEASES	
СУХИХ Г.Т., ПЛАТОНОВ В.В., ФРАНКЕВИЧ В.Е., ДУНАЕВ В.А., ВОЛОЧАЕВА М.В.	
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА КОРЫ ДУБА ОБЫКНОВЕННОГО (ЧЕРЕШЧАТОГО) (<i>QUERCUS ROBUR L.</i> , СЕМЕЙСТВО БУКОВЫЕ – <i>FAGACEAE</i>) (СООБЩЕНИЕ IV – АЦЕТОНОВЫЙ ЭКСТРАКТ)	90
SUKHIKH G.T., PLATONOV V.V., FRANKEVICH V.E., DUNAEV V.A., VOLOCHAEVA M.V.	
THE CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC MATTER OF THE OAK BARK ORDINARY (<i>QUERCUS ROBUR L.</i> , FAMILY - <i>FAGACEAE</i>)(MESSAGE IV - ACETONE EXTRACT)	
ХАДАРЦЕВ А.А., ПЛАТОНОВ В.В., СУХИХ Г.Т., ВОЛОЧАЕВА М.Д., ДУНАЕВ В.А., ФРАНКЕВИЧ В.Е.	
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА КОРЫ ДУБА ОБЫКНОВЕННОГО (ЧЕРЕШЧАТОГО) (<i>QUERCUS ROBUS L.</i> , СЕМЕЙСТВО БУКОВЫЕ – <i>FAGACEAE</i>) (СООБЩЕНИЕ V - ЭТАНОЛЬНЫЙ ЭКСТРАКТ)	96
KNADARTSEV A.A., PLATONOV V.V., SUKHIKH G.T., VOLOCHAEVA M.V., DUNAEV V.A., FRANKEVICH V.E.	
.THE CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC MATTER OF THE OAK BARK ORDINARY (<i>QUERCUS ROBUR L.</i> , FAMILY - <i>FAGACEAE</i>) (MESSAGE V - ETHANOL EXTRACT)	
ИВАНОВ Д.В., ЛИЩУК А.Н., ХАДАРЦЕВА К.А.	
КЛЕТКИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (обзор литературы)	103
IVANOV D.V., LISCHUK A.N., KHADARTSEVA K.A.	
MENSTRUAL BLOOD CELLS IN RESTORATIVE THERAPY (literature review)	

**ЮВЕНИЛЬНЫЙ ОСТЕОХОНДРОЗ, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ГРЫЖЕЙ
МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА
(обзор литературы)**

Л.С. ГОРНАЕВА

*ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия,
e-mail: gornaeva-ns@rambler.ru*

Аннотация. По данным литературы около 40% более в спине связано с остеохондрозом позвоночника. Считалось, что остеохондроз возможен лишь у взрослых пациентов в связи с процессами инволюции, происходящими в межпозвонковом диске. Особое влияние оказывают социальные изменения в обществе, связанные с продолжительной занятостью в положении сидя (школьные занятия, компьютерные игры, просмотр телевизора), гиподинамией, погрешностью в питании («FAST FOOD»), появлением быстрых эффективных методов диагностики, происходит увеличение числа подростков, у которых диагностируется ювенильный остеохондроз, осложнившийся грыжей межпозвонкового диска. Особое внимание уделяется остеохондрозу позвоночника в связи с тем, что примерно в 60% случаев причиной корешковой боли, слабости в конечностях, болевого синдрома является грыжа межпозвонкового диска, что является осложнением вышеуказанного заболевания. Проводились разноплановые исследования, в которых выявилась многоликость проблемы остеохондроза у детей. Установлено, что у детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией в 5-7 раз чаще встречаются поражения позвоночника, а ювенильный остеохондроз является одним из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани. Ведение детей с грыжей межпозвонкового диска на фоне ювенильного остеохондроза не ограничивается оперативным лечением. Такие дети нуждаются в разработке научно обоснованного подхода к лечению, реабилитации, питанию, особое внимание следует уделять их образу жизни, социальной адаптации, вопросам будущего трудоустройства. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90124/19.

Ключевые слова: ювенильный остеохондроз, дисплазия соединительной ткани, грыжа межпозвонкового диска.

**JUVENILE OSTEOCHONDROSIS COMPLICATED BY HERNIA INTERVERTEBRAL DISC
(literature review)**

L.S. GORNAEVA

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

Abstract. According to literature data, about 40% of back pain is associated with osteochondrosis of the spine. It was believed that osteochondrosis is possible only in adult patients in connection with the processes of involution that occur in the intervertebral disc. The social changes associated with prolonged employment in the sitting position (school, computer games, watching TV), physical inactivity, inaccuracy in nutrition (“fast food”), the emergence of fast effective diagnostic methods provoke an increase in the number of adolescents with juvenile osteochondrosis, complicated by a herniated disc. Diverse research studied the multifaceted nature of the problem of osteochondrosis in children. It has been established that in children with connective tissue dysplasia syndrome spinal injuries are 5-7 times more common, and juvenile osteochondrosis is one of the manifestations of this syndrome. Such children need to develop a scientifically based approach to treatment, rehabilitation, nutrition; special attention should be paid to their lifestyle, social adaptation and future employment. The reported study was funded by RFBR, project number No. 19-315-90124 / 19

Keywords: juvenile osteochondrosis, connective tissue dysplasia, herniated disc.

По данным зарубежной литературы около 80% людей хотя бы один раз в жизни пожаловались на боли в спине. Проведено большое количество исследований для выяснения причин и механизма болевого синдрома в области позвоночника, и все же остается множество нерешенных и спорных вопросов. Проблема очень актуальна еще и потому, что затрагивает наиболее трудоспособную часть населения. По статистическим данным отечественной литературы около 40% более в спине связано с остеохондрозом позвоночника [2]. Известный советский невролог Я.Ю. Попелянский, активно занимавшийся проблемой патогенеза остеохондроза позвоночника, данную патологию охарактеризовал, как «полифакториальное дегенеративное заболевание позвоночно-двигательного сегмента, поражающее первично межпо-

звонковый диск, а вторично – другие отделы позвоночника, опорно-двигательного аппарата и нервную систему» [13].

Считалось, что остеохондроз возможен лишь у взрослых пациентов в связи с процессами инволюции, происходящими в межпозвоночном диске. Причину заболевания объясняли дисгормональными, эндокринными, алиментарными факторами, хроническими заболеваниями, профессиональными вредностями, гиподинамией. К идее о наличии остеохондроза у подростков относились со скептицизмом, так как процессы дегенерации в результате «старения» у них не совсем объяснимы [3, 20]. Другие авторы придерживаются мнения, что в случае появления грыжи межпозвоночного диска в детском возрасте, процессы «старения» диска запускаются по ускоренному механизму [1].

Во врачебной практике замечено: все чаще стали встречаться пациенты моложе 18 лет с клинкорентгенологическими проявлениями остеохондроза позвоночника. Зарецкий В.В. (2003 г.) в своих работах указывает, что у 6,8-8,5% детей и подростков имеются клинкорентгенологические проявления дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника [21].

В действующей международной классификации болезней 10 пересмотра (1990 г.) имеется нозология «Ювенильный остеохондроз» с шифром M42.0. В литературных источниках ювенильный остеохондроз определяется, как первично развивающийся дистрофический процесс в межпозвоночных дисках, что в свою очередь ведет к вторичному развитию реактивных и компенсаторных изменений в костно-связочном аппарате позвоночника в детском и юношеском возрасте [17].

Проводились разноплановые исследования, в которых подтверждалась многоликость проблемы остеохондроза у детей. Спивак Е.М., Спиринов Н.Н. (2007 г.) активно занимались изучением остеохондроза у подростков, подтвержденного клиническими и инструментальными данными. Авторами выявлено, что у детей, как у взрослых, остеохондроз проявляется миотоническим, вертебральным, корешковым синдромами. К рентгенологическим признакам относились: скошенная форма передних отделов позвонков, уменьшение высоты межпозвоночного диска, смещение позвонков, гипермобильность позвоночно-двигательного сегмента при функциональных пробах [16].

Особое внимание уделяется остеохондрозу позвоночника в связи с тем, что примерно в 60% случаев причиной корешковой боли, слабости в конечностях, болевого синдрома является грыжа межпозвоночного диска, что является осложнением вышеуказанного заболевания [5].

На фоне остеохондроза в связи с потерей прочности часть межпозвоночного диска в виде грыжевого выпячивания мигрирует в позвоночный канал, foraminalные отверстия и оказывает компрессию на спинной мозг и его структуры (сосуды, корешки). Причину грыжевого выпячивания диска в позвоночный канал связывают с наличием дегенеративных процессов, которые происходят в тканях «стареющего» диска - «дегенеративный каскад» *W.H. Kirkaldy-Willis* [2].

В 75% случаев консервативное лечение грыжи межпозвоночного диска оказывает положительный эффект, при отсутствии последнего и сохранении длительного болевого синдрома (более 4 недель) решается вопрос об оперативном лечении [5, 22, 23].

По данным отечественных ученых (А.В. Крутько, А.Д. Сангинов и др., 2018 г.) грыжа межпозвоночного диска встречается у 0,1-0,4% пациентов до 18 лет. Из проведенного ретроспективного анализа 11 428 пациентов со спинальной патологией дегенеративного характера, оперированных в 2008-2018 гг. в нейрохирургическом отделении ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна» (г. Новосибирск), выяснено, что на долю операций по удалению грыжи межпозвоночного диска у детей приходится 0,2% (23 пациента) [7].

По результатам исследователей США (*Yang S, Werner BC et al.*), полученных в ходе анализа информации о пациентах 10-19 лет (количеством 215 592), обратившихся к доктору с жалобами на боли в спине (*low back pain*) с последующим наблюдением в течение 1 года, более чем в 80% случаев причину люмбагии выяснить не удалось. В остальных случаях боли в спине, связывали с мышечно-тоническим синдромом (8,9%), сколиозом (4,7%), остеохондрозом (1,7%), грыжей межпозвоночного диска (1,3%), опухолью и травмой (1%) [25].

Как выяснилось, проблема хирургического лечения грыжи межпозвоночного диска у детей актуальна и требует выяснения причины, механизма возникновения экстррузии, выявления ее связи с другими заболеваниями организма.

По результатам исследования Крутько А.В., Васильева А.И. (2012 г.) у детей с грыжей межпозвоночного диска отмечались признаки ювенильного остеохондроза, подтвержденные рентгенологически, а также по данным магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника. Возможными причинами появления грыжи межпозвоночного диска у детей авторы называют травму позвоночника, полученную вероятно на фоне дегенеративных процессов, генетическую предрасположенность. Однако, в их собственных наблюдениях травмы позвоночника в анамнезе пациента, проявления остеохондроза у родственников не отмечались [6].

Проводилось ретроспективное мультицентровое исследование (Кулешов А.А., Крутько А.В., Исаков О.С., 2017 г.), включающее 34 пациента с ювенильным остеохондрозом, средний возраст которых составлял 15,4 года. В данном исследовании анализировались особенности хирургического лечения юве-

нильного остеохондроза, осложнившегося грыжей межпозвонкового диска и компрессионной корешковой симптоматикой. Авторы отмечают, что в большинстве случаев (21) не отмечалось явной причины появления грыжи межпозвонкового диска, в семи случаях заболевание могло быть связано с поднятием тяжестей, у двух детей – с интенсивными спортивными нагрузками (занятие акробатикой). Индекс массы тела в среднем составлял 22,1 (от 16,2 до 35,1). У 7 детей отмечалось ожирение [9].

Ряд авторов (Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. 2004 г.; Спивак Е.М., Спирина Н.Н., 2007 г.) сходились во мнении, что причина остеохондроза у детей тесно связана с синдромом гипермобильности суставов [16, 19]. Об этом синдроме в своих работах упоминает Кадурина Т.И. (2000 г.): чаще всего увеличение амплитуды движений в суставах связано с некоторыми вариантами коллагенопатий, при которых имеется генетически детерминированное нарушение строения молекулы коллагена [4].

На фоне синдрома гипермобильности суставов, в связи с неполноценностью связочного аппарата позвоночного столба, повышается нестабильность позвоночно-двигательного сегмента, что в свою очередь повышает нагрузку на межпозвонковый диск, замыкательные концевые пластинки, вызывает дисциркуляторные нарушения. В зарубежной литературе под гипермобильностью суставов позвоночника подразумевают «синдром шатающейся спины» [25].

Определенную роль в раннем развитии дистрофического процесса в позвоночно-двигательном сегменте могут играть нарушения минеральной плотности и метаболизма костной ткани. Доказано, что костные структуры позвоночника являются одними из первых, где отмечается снижение минеральной плотности. На основании исследований (Михайлов А.Н., Лукьяненко Т.Н., 2014 г.) выяснено: трабекулярная костная ткань позвонка имеет высокую метаболическую активность, и часто в первую очередь подвергается изменениям [10].

По данным Спивак Е.М., Спирина Н.Н. (2007 г.) синдром гипермобильности суставов в 60% случаев сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани [16]. Вполне вероятно, что указанные особенности могут оказать существенное влияние на течение дистрофического процесса в позвоночнике, в частности путем уменьшения интенсивности костного ремоделирования, а следовательно, и связанных с ним саногенетических реакций.

Непосредственно проблемой возрастного состояния межпозвонкового диска активно занималась Погожева Т.И. (1985 г.) [12]. В своих исследованиях она подробно разбирает гистологические характеристики межпозвонкового диска в зависимости от возраста пациента. По данным исследователя первые дегенеративные признаки в межпозвонковом диске появляются после 40 лет в виде трещин и полостей, а также деструкции коллагеновых и эластических волокон. Можно сделать вывод, что наличие остеохондроза, грыжи межпозвонкового диска у ребенка не связаны с процессами старения, как, например, у взрослых.

Интерес представляет исследование Хоревой Н.Е., Семеновой Ж.Б. (2018 г.), которое включало в себя следующие цели: выявление риск-факторов развития ранней дегенерации межпозвонкового диска в поясничном отделе позвоночника в подростковом возрасте, определение показаний к хирургическому лечению данных больных. В клинической больнице Управления Делами Президента РФ с 2013 по 2016 гг. были обследованы 94 пациента с дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника в возрасте от 14 до 22 лет. Из них 22 пациента были прооперированы. По данным исследования выяснилось, что у 32% пациентов определялись признаки недифференцированной врожденной дисплазии соединительной ткани с различными проявлениями (в основном вертеброгенными, артрогенными, кардиальными, астено-вегетативными) в том или ином сочетании. К значимым риск-факторам проявления ювенильного остеохондроза авторы также относили нарушение осанки (92% – сколиотическая деформация), вес школьного рюкзака, занятие спортом (50%), время, проведенное за компьютером (в 90% более 4 часов). У 40% обследованных отмечался резкий скачок роста (более 10 см в год) с последующим возникновением болей в спине. Не выявлено корреляции ювенильного остеохондроза с избыточным весом, наличием полной семьи, заболеваемостью ОРВИ, успеваемостью в школе. Авторами замечено, что с учетом социальных изменений в обществе, связанных с продолжительной занятостью в положении сидя (школьные занятия, компьютерные игры, просмотр телевизора), гиподинамией, погрешностью в питании («FAST FOOD»), появлением быстрых эффективных диагностических методов происходит увеличение числа подростков, у которых диагностируется ювенильный остеохондроз, осложнившийся грыжей межпозвонкового диска [4, 21].

К вопросу о наличии остеохондроза у ребенка, как проявлению дисплазии соединительной ткани, обращается в своих исследованиях Кузнецова Л.В., Скоромец А.П. (2011 г.) [8]. По мнению авторов остеохондроз позвоночника следует рассматривать как одну из распространенных форм хронического системного поражения соединительной ткани. У детей с недифференцированной соединительнотканной дисплазией в 5-7 раз чаще встречаются поражения позвоночника (дорсалгия, сколиоз, остеохондропатия позвоночника).

По мнению Ю.И. Строева, Л.П. Чурилова с группой авторов (2014 г.), активно изучающих проблемы синдрома дисплазии соединительной ткани, также пришли к выводу, что ювенильный остеохондроз

является одним из его проявлений. Под дисплазией соединительной ткани авторы понимают нарушение ее развития в эмбриональном и постнатальных периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, что приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном, и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением. Авторами указывается, что с точки зрения системного подхода дисплазия соединительной ткани – это преднозологическое конституциональное состояние с определенными функциональными нарушениями, близкое к пограничным вариантам конституции [15, 16].

Вопросы о роли соединительной ткани и ее патологии стали интересовать врачей-ученых уже в начале 20 века. Все чаще стали появляться публикации клинических случаев пациентов, у которых отмечалась «марфаноидная» внешность, что связывалось с нарушением организации соединительной ткани. Среди таких исследователей можно отметить Антуана Бернара Марфана (1858-1942), Эдварда Лаурица Элерса (1863-1937), Анри-Александра Данло (1844-1912). В своих трудах советский патофизиолог А.А. Богомолец (1881-1946) приходит к мнению о том, что благополучие организма тесно связано с функциональным состоянием его соединительной ткани, которая присутствует во всех органах и системах организма и составляет более 50% массы тела человека [17, 19, 20].

В 1956 году американский генетик В.Э. МакКьюсик (1921-2008) в монографии «Наследственные заболевания соединительной ткани» обозначил наследственную причину патологии соединительной ткани, а также представил клиническую картину, классификацию некоторых болезней, связанных с ней [17, 21].

Его идеи подтвердились дальнейшими исследованиями, и в настоящее время причиной дисплазии соединительной ткани считают изменения в строении коллагеновых волокон, эластических фибрилл, гликопротеинов, фибробластов, рецепторов, ферментов, кофакторов, что связано с мутацией генов, кодирующих структуры внутриклеточного матрикса [25, 26].

Отмечается тенденция к увеличению в популяции частоты заболеваний, вызванных дисплазией соединительной ткани, что связывают с накоплением генетически детерминированных факторов, а также влиянием экологического фона. По данным Строева Ю.И., Чурилова Л.П. частота дисплазии соединительной ткани среди детского населения в разных областях варьирует от 8,5 до 65% [17, 18].

В настоящее время в отечественной медицине используется три классификации дисплазии соединительной ткани: классификация Омской школы в модификации Г.И. Нечаевой, классификация Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой (г. Санкт-Петербург), классификация Всемирной научной ассоциации кардиологов – ВНАК (г. Москва) [7, 18, 22, 23, 24].

В основе классификаций лежит обособление синдрома, связанного с диспластикозависимыми изменениями, что позволяет рассматривать ассоциированную хроническую патологию и дисплазию соединительной ткани как единый комплекс. Выделяют следующие синдромы при диспластических изменениях опорно-двигательного аппарата: синдром гипермобильности суставов, вертеброгенный синдром.

Строев Ю.И., Чурилов Л.П. и соавторы (2014 г.) к проявлениям вертеброгенного синдрома дисплазии соединительной ткани относят ювенильный остеохондроз, нестабильность, грыжи межпозвонкового диска, вертебробазиллярную недостаточность, спондилолистез. Боли в спине также относят к вертеброгенному синдрому в связи с изменением в биомеханике, перенапряжением мышц на фоне гипермобильности суставов позвоночного столба [14, 15, 17].

Помимо вертеброгенного синдрома у таких детей можно отметить признаки проявления дисплазии соединительной ткани со стороны других органов и систем, к примеру: пролапс митрального клапана, артериальную гипертензию, дисфункция синусового узла, миопия, нефроптоз, синдром вегетативной дисфункции, сколиоз, плоскостопие, кожные стрии [18].

Идея о том, что причина грыжи межпозвонкового диска у детей кроется в дисплазии соединительной ткани, подтверждается в исследовании Нганкам Л. и Горнаевой Л.С. с авторами (2016 г.) В нейрохирургическом отделении Детской областной клинической больницы г. Твери с 2014 по 2016 гг. было пролечено 11 детей в возрасте от 14 до 17 лет по поводу межпозвонковой грыжи с компрессией нервных структур: девушки – 7, юноши – 4. Всем детям ранее проводилось консервативное лечение, которое оказалось не эффективным, в связи с чем выполнено оперативное лечение. Показания к хирургическому лечению выставлялись на основании жалоб, клинической картины, данных магнитно-резонансной томографии пояснично-крестцовой области. Дети из исследуемой группы предъявляли следующие жалобы (до операции): боли в поясничной области с иррадиацией в нижнюю конечность, усиливающиеся при наклонах, сидении, нагрузках, нарушение походки, вынужденное положение тела, онемение нижней конечности, нарушение сна в связи со стойким болевым синдромом в поясничной области. В представленной группе детей встречались следующие проявления дисплазии соединительной ткани: пролапс митрального клапана – 1, синдром слабости синусового узла – 1, вторичная кардиопатия-миокардиодистрофия – 1, вегетососудистая дистония – 2, миопия – 1, сколиоз – 1. У всех детей в послеоперационном периоде отмечался хороший результат в виде исчезновения болей, восстановления движений, чувствительности.

При сравнительном анализе гистологических препаратов грыжи межпозвонкового диска взрослых

и детей замечены различия в морфологии тканей. У детей практически не выявлены признаки, характерные для процессов инволюции.

В представленных гистологических препаратах детского возраста авторами выявлено: меньшие размеры хондроцитов, узкие лакуны, немногочисленные щелевидные дефекты, более редкое расположение клеток в матриксе, менее выраженный неогенез, признаки повышенной гидрофильности и выраженной дезорганизации коллагеновых волокон. Полученные данные позволили сделать вывод, что причиной экструзии послужили не дегенеративные процессы («старения») в диске, как у взрослых, а особенности строения соединительной ткани, проявляющиеся в отклонениях не только со стороны опорно-двигательной, но и других систем организма ребенка (сердечно-сосудистая система, орган зрения) [11, 24].

Заключение. На основании анализа отечественных и зарубежных источников литературы можно сделать вывод, что ведение детей с грыжей межпозвонкового диска не ограничивается оперативным лечением (удаление грыжевого компонента, декомпрессия нервных структур). Необходимо учитывать, что экструзия межпозвонкового диска у подростков может быть проявлением ювенильного остеохондроза, а также синдрома дисплазии соединительной ткани. Требуется внимания группа риска по ювенильному остеохондрозу среди подростков. Для таких детей характерны диспластические признаки (фенотипические, висцеральные, в том числе аномалии позвоночника), можно проследить наследственную связь в виде выявления синдрома дисплазии соединительной ткани у родителей или сибсов ребенка.

Дети с ювенильным остеохондрозом, грыжей межпозвонкового диска нуждаются в разработке научно обоснованного подхода к лечению, реабилитации, питанию, особое внимание следует уделять их образу жизни, социальной адаптации, вопросам будущего трудоустройства.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ
в рамках научного проекта № 19-315-90124/19*

Литература

1. Бобрик Ю.В., Мороз А.Г., Пономарев В.А., Ткач В.В., Матвеев О.Б. Клиническая морфология и патогенез остеохондроза позвоночника с неврологическими проявлениями (обзор литературы) // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, №1. ч. 2 (61). С. 238–244.
2. Гуца А.О., Коновалов Н.А., Гринь А.А. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2019. 480 с.
3. Жарков П.Л., Жарков А.П., Бубновский С.М. Поясничные боли: диагностика, причины, лечение. Москва: ООО «Юниартпринг», 2001. 143 с.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Ассоциация нейрохирургов России. Москва, 2014.
6. Крутько А.В., Васильев А.И., Пелеганчук А.В. Хирургическое лечение грыжи поясничного межпозвонкового диска в детском возрасте // Политравма. 2012. № 1. С. 88–92.
7. Крутько А.В., Сангинов А.Д., Giers M.B., Альшевская А.А., Москалев А.В. Хирургическое лечение патологии нижнепоясничного отдела позвоночника у детей и подростков // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2018. Т. 6. Вып. 4. С. 37–47.
8. Кузнецова Л.В., Скоромец А.П. Клинический полиморфизм дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2011. № 1. С. 25–29.
9. Кулешов А.А., Крутько А.В., Исхаков О.С., Ветрилэ М.С., Абакиров М.Д., Пелеганчук А.В., Васильев А.И., Лисянский И.Н., Мещеряков С.В., Кокорев А.И. Хирургическое лечение грыж межпозвонкового диска у детей и подростков // Хирургия позвоночника. 2017. Т. 14, № 1. С. 68–77.
10. Михайлов А.Н., Лукьяненко Т.Н. Минеральная плотность позвонков у больных с шейным остеохондрозом по данным количественной компьютерной томографии // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. № 6. С. 24–32.
11. Нганкам Леон, Горнаева Л.С., Зайцева А.В., Доминикан И.Е., Яковлева О.Н., Иванов А.А. К вопросу об этиологии, особенностях лечения детей с ювенильным остеохондрозом, осложненным межпозвонковой грыжей // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова, 2016. Т. IX. спец. вып. С. 180–181.
12. Погожева Т. И. Возрастная характеристика ультраструктуры межпозвоночных дисков человека: дис. ...к.б.н. Москва, 1985. 221 с.
13. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (ветеброневрология): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 672 с.
14. Румянцева Г.Н. Виноградов А.Ф., Рассказов Л.В., Крестьяшин В.М., Мурга В.В., Иванов Ю.Н.,

Марасанов Н.С., Шалатонов Н.Н. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хирургической патологии в детском возрасте // Верхневолжский медицинский журнал. 2019. Т. 18, вып. 3. С. 27–31.

15. Снущук В.П., Мушкин А.Ю. Дегенеративные поражения позвоночника у детей, осложненные корешковым синдромом: эпидемиологический и клинический анализы 17-летней региональной когорты // Хирургия позвоночника. 2019. № 1. С. 38–47.

16. Спивак Е.М., Спиринов Н.Н. Ювенильный шейный остеохондроз. Ярославская гос. мед. акад., 2007. 116 с.

17. Строев И.Ю., Чурилов Л.П. Системная патология соединительной ткани. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2014. 368 с.

18. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков // Педиатрия. 2012. № 24. С. 1215–1217.

19. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. 187 с.

20. Хабиров Фарит А., Хабирова Ю.А. Боль в шее и спине: руководство для врачей. Казань: Медицина, 2014. 504 с.

21. Хорева Н.Е., Семенова Ж.Б. Лечение грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника у подростков и лиц юношеского возраста // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2018. № 1. С. 77–84.

22. Jalalpour K., Neumann P., Johansson C., Hedlund R. A randomized treatment of degenerative lumbar spine // Global Spine J. 2015. Vol.5, N4. P. 322–328.

23. Sasha Gulati, Mattis A. Madsbu, Tore K. Solberg, Andreas Sorlie, Charalampis Giannadakis, Marius K. Skram, Oystein P. Nygaard, Asgeir S. Jakola. Lumbar microdiscectomy for sciatica in adolescents: a multicentre observational registry-based study // Acta neurochirurgica. 2017. N3. P. 23–31.

24. Shymon S., Yaszay B. Altered disc compression in children with idiopathic low back pain: an upright magnetic resonance imaging backpack study // Spine. 2014. N39 (3). P. 243–248.

25. Yang S., Werner B.C., Singla A., Abel M.F. Low back pain in Adolescents: A 1-Year Analysis of Eventual Diagnoses // J Pediatr Orthop. 2017. № 37 (5). P. 344–347.

References

1. Bobrik JuV, Moroz AG, Ponomarev VA, Tkach VV, Matveev OB. Klinicheskaja mor-fologija i patogeneza osteohondroza pozvonohnika s nevrologicheskimi projavlenijami (obzor literatury) [Clinical morphology and pathogenesis of osteochondrosis of the spine with neurological manifestations (literature review)]. Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. 2013;16(1):238-44. Russian.

2. Gushha AO, Kononov NA, Grin' AA. Hirurgija degenerativnyh porazhenij pozvonohnika: nacional'noe rukovodstvo [Surgery for degenerative spinal lesions: a national guide]. Moscow: GJeOTAR – Media; 2019. Russian.

3. Zharkov PL, Zharkov AP, Bubnovskij SM. Pojasnichnye boli: diagnostika, prichiny, lechenie [Lumbar pain: diagnosis, causes, treatment]. Moscow: OOO «Juniartpringg»; 2001. Russian.

4. Kadurina TI, Gorbunova VN. Displazija soedinitel'noj tkani: rukovodstvo dlja vrachej [Connective tissue dysplasia: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg: Jelbi-SPb; 2009. Russian.

5. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju gryzh mezhpozvonkovykh diskov pojas-nichno-krestcovogo otdela pozvonohnika [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hernias of the intervertebral discs of the lumbosacral spine]. Associacija nevrohirurgov Rossii. Moscow; 2014. Russian.

6. Krut'ko AV, Vasil'ev AI, Peleganchuk AV. Hirurgicheskoe lechenie gryzhi pojasnchnogo mezhpozvonkovogo diska v detskom vozraste [Surgical treatment of a hernia of the lumbar intervertebral disc in childhood]. Politravma.2012;1:88-92. Russian.

7. Krut'ko AV, Sanginov AD, Giers MB, Al'shevskaja AA, Moskalev AV. Hirurgicheskoe lechenie patologii nizhnepojasnchnogo otdela pozvonohnika u detej i podrostkov [Surgical treatment of pathology of the lower lumbar spine in children and adolescents]. Ortopedija, travmatologija i vosstanovitel'naja hirurgija detsкого vozrasta. 2018;6(4):37-47. Russian.

8. Kuznecova LV, Skoromec AP. Klinicheskij polimorfizm degenerativno-distroficheskikh zabojevanij pozvonohnika u detej [Clinical polymorphism of degenerative-dystrophic diseases of the spine in children]. Nevrohirurgija i nevrologija detsкого vozrasta. 2011;1:25-9. Russian.

9. Kuleshov AA, Krut'ko AV, Ishakov OS, Vetrilje MS, Abakirov MD, Peleganchuk AV, Vasil'ev AI, Lisjanskij IN, Meshherjakov SV, Kokorev AI. Hirurgicheskoe lechenie gryzh mezhpozvonkovogo diska u detej i podrostkov [Surgical treatment of herniated discs in children and adolescents]. Hirurgija pozvonohnika. 2017;14(1):68-77. Russian.

10. Mihajlov AN, Luk'janenko TN. Mineral'naja plotnost' pozvonkov u bol'nyh s shejnym osteohondrozom po dannym kolichestvennoj komp'juternoj tomografii [Vertebral mineral density in patients

with cervical osteochondrosis according to quantitative computed tomography]. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*. 2014;6:24-32. Russian.

11. Ngankam Leon, Gornaeva LS, Zajceva AV, Dominikan IE, Jakovleva ON, Ivanov AA. K voprosu ob jetiologii, osobnostyah lechenija detej s juvenil'nym osteohondrozom, oslozhnennym mezhpozvonkovoju gryzhej [On the etiology and treatment features of children with juvenile osteochondrosis complicated by intervertebral hernia]. *Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal imeni professora A.L. Polenova*. 2016:180-1. Russian.

12. Pogozheva TI. Vozrastnaja charakteristika ul'trastruktury mezhpozvonochnyh diskov cheloveka [Age characteristics of the ultrastructure of human intervertebral] [disseration]. Moscow; 1985. Russian.

13. Popel'janskij JaJu. Ortopedicheskaja nevrologija (vetebronevrologija): rukovodstvo dlja vrachej [Orthopedic Neurology (Veteroneurology): a guide for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. Russian.

14. Rumjanceva GN, Vinogradov AF, Rasskazov LV, Krest'jashin VM, Murga VV, Ivanov JuN, Marasanov NS, Shalatonov NN. Rol' displazii soedinitel'noj tkani v formirovanii hirurgicheskoi patologii v detskom vozraste [The role of connective tissue dysplasia in the formation of surgical pathology in childhood]. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal*. 2019;18(3):27-31. Russian.

15. Snishhuk VP, Mushkin AJu. Degenerativnye porazhenija pozvonochnika u detej, oslozhnennye koreshkovym sindromom: jepidemiologicheskij i klinicheskij analizy 17-letnej regional'noj kogorty [Degenerative lesions of the spine in children complicated by radicular syndrome: epidemiological and clinical analyzes of a 17-year-old regional cohort]. *Hirurgija pozvonochnika*. 2019;1:38-47. Russian.

16. Spivak EM, Spirin NN. Juvenil'nyj shejnyj osteohondroz [Juvenile cervical osteochondrosis]. *Jaroslavskaja gos. med. akad.*; 2007. Russian.

17. Stroev IJ, Churilov LP. Sistemnaja patologija soedinitel'noj tkani [Systemic pathology of connective tissue]. Sankt-Peterburg: «JeLBI-SPb»; 2014. Russian.

18. Tvorogova TM, Vorob'eva AS. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani s pozicii dizjelementoza u detej i podrostkov [Undifferentiated connective tissue dysplasia from the position of dyselementosis in children and adolescents]. *Pediatrija*. 2012;24:1215-7. Russian.

19. Ul'rih JeV, Mushkin AJu. Vertebrologija v terminah, cifrah, risunkah [Vertebrology in terms, numbers, figures]. Sankt-Peterburg: JeLBI-SPb; 2004. Russian.

20. Habirov Farit A, Habirova Ju.A. Bol' v shee i spine: rukovodstvo dlja vrachej [Pain in the neck and back: a guide for doctors]. Kazan': Medicina; 2014. Russian.

21. Horeva NE, Semenova ZhB. Lechenie gryzh mezhpozvonochnyh diskov pojasnichnogo otdela pozvonochnika u podrostkov i lic junosheskogo vozrasta [Treatment of hernias of the intervertebral discs of the lumbar spine in adolescents and young people]. *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta*. 2018;1:77-84. Russian.

22. Jalalpour K, Neumann P, Johansson C, Hedlund R. A randomized treatment of degenerative lumbar spine. *Global Spine J*. 2015;5(4):322-8.

23. Sasha Gulati, Mattis A, Madsbu, Tore K, Solberg, Andreas Sorlie, Charalampis Giannadakis, Marius K, Skram, Oystein P, Nygaard, Asgeir S, Jakola. Lumbar microdiscectomy for sciatica in adolescents: a multi-centre observational registry-based study. *Acta neurochirurgica*. 2017;3:23-31.

24. Shymon S, Yaszay B. Altered disc compression in children with idiopathic low back pain: an upright magnetic resonance imaging backpack study. *Spine*. 2014;39 (3):243-8.

25. Yang S, Werner BC, Singla A, Abel MF. Low back pain in Adolescents: A 1-Year Analysis of Eventual Diagnoses. *J Pediatr Orthop*. 2017;37(5):344-7.

Библиографическая ссылка:

Горнаева Л.С. Ювенильный остеохондроз, осложнившийся грыжей межпозвонкового диска (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-1.pdf> (дата обращения: 04.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16599.*

Bibliographic reference:

Gornaeva LS. Juvenil'nyj osteohondroz, oslozhnivshijsja gryzhej mezhpozvonkovogo diska (obzor literatury) [Juvenile osteochondrosis complicated by hernia intervertebral disc (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Mar 04];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16599.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

**КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИМЕНЕНИЯ
ПРЕПАРАТОВ «МЕТАРЕХ» И «LEDERMIX» ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО
АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА**

А.К. БИРАГОВА, Г.А. КОЦОЕВА

*Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия*

Аннотация. Статья посвящена повышению эффективности лечения апикального хронического периодонтита, являющегося актуальной проблемой современной стоматологии. Согласно статистическим данным, апикальный периодонтит встречается в 10-15% случаев среди всех нозологий терапевтического профиля. Неблагоприятный исход лечения данной патологии приводит к неотлагательной экстракции зуба. Выбор методики для лечения деструктивных форм апикального периодонтита определяет цель исследования, коим явилось проведение сравнительного анализа препаратов «Metapex» и «Ledermix» в лечении апикальной формы хронического периодонтита у лиц 18-50 лет (48 зубов). По данным литературного поиска, в 1 мл некротизированного содержимого корневого канала обнаруживается до 10^8 бактерий. Микроорганизмы инфицируют мягкие ткани пульпы, пристеночный предентин на глубину 1,2 мм. Критерием включения в исследование является клиническая картина и показатели микробиологического исследования, свойственные хроническому апикальному периодонтиту. По результатам проведенного исследования, зубная паста «Ledermix» в 44% случаев повышает клиническую эффективность эндодонтического лечения, которая обусловлена бактерицидными свойствами активного компонента препарата, приостанавливая развитие воспалительного процесса и сокращая сроки лечения. Бактериальная активность препарата «Metapex» определяется в 22% случаев, что в значительной степени ниже с показателями сравниваемого лекарственного препарата.

Ключевые слова: «Ledermix»; «Metapex»; хронический апикальный периодонтит; кальцийсодержащий препарат.

**CLINICAL RATIONALE AND COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE USE THE DRUGS
"METAPEX" AND "LEDERMIX" IN THE TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS**

A.K. BIRAGOVA, G.A. KOTSOEVA

*North-Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia*

Abstract. The article is devoted to improving the effectiveness of treatment of apical chronic periodontitis, which is a pressing problem of modern dentistry. According to statistics, apical periodontitis occurs in 10-15% of cases among all nosologies of therapeutic profile. The adverse outcome of the treatment of this pathology leads to immediate extraction of the tooth. The choice of treatment methods for destructive forms of apical periodontitis determines the purpose of the study. It was a comparative analysis of the drugs "Metapex" and "Ledermix" in the treatment of the apical form of chronic periodontitis in persons 18-50 years old (48 teeth). According to the literature search, up to 10^8 bacteria are found in 1 ml of necrotized contents of the root canal. Microorganisms infect the soft tissue of the pulp, parietal predentin to a depth of 1.2 mm. The criterion for inclusion in the study is the clinical picture and indicators of microbiological research characteristic of chronic apical periodontitis. According to the results of the study, the dental paste "Ledermix" in 44% of cases increases the clinical efficacy of endodontic treatment, which is due to the bactericidal properties of the active ingredient of the drug, stopping the development of the inflammatory process and shortening the treatment time. The bacterial activity of the drug "Metapex" is determined in 22% of cases, which is significantly lower with the indicators of the compared drug.

Keywords: "Ledermix"; "Metapex"; chronic apical periodontitis; calcium-containing drug.

Введение. В структуре стоматологических заболеваний верхушечные периодонтиты занимают ведущую позицию и составляют 10-15% среди всех нозологий терапевтического профиля [3]. Этиологическим фактором в развитии одонтогенных очагов деструкции у верхушки корня зуба является бактериальная флора. Периапикальные очаги хронического воспаления и деструкции костной ткани понижают неспецифическую резистентность организма, нарушают иммунологический статус, способствуют формированию соматической патологии, патогенетически связанной с одонтогенным очагом хронической инфекции [4].

Разработка эффективных методов лечения больных с одонтогенными очагами инфекции и их воспалительными осложнениями является весьма актуальной проблемой современной стоматологии [5].

В нынешней клинической практике зачастую наблюдаются случаи негативного отношения пациентов к удалению зуба, поэтому эндодонтическое лечение высоко востребовано. Основной целью эндодонтического лечения является стерилизация системы каналов, полноценная инструментальная обработка, сопровождающаяся обильной ирригацией с целью уменьшения коэффициента микробного агента в корневых каналах. Но, по мнению И.С. Машенко и авт., современная инструментально-механическая обработка не обеспечивает принципиальную борьбу с инфекцией, опосредуя различной анатомической характеристикой каналов [6].

По данным литературы, в 1 мл некротизированного содержимого корневого канала обнаруживается до 10^8 бактерий. Микроорганизмы инфицируют мягкие ткани пульпы, пристеночный предентин на глубину 1,2 мм [2]. Таким образом, следует предположить, что в периапикальных тканях остается жизнеспособным определенное число микроорганизмов, способных привести к развитию вторичных осложнений.

В настоящее время большинство практикующих врачей проводят временную компакцию корневых каналов препаратами гидроксида кальция [9]. Ярким примером этой группы пломбировочных материалов является паста «Metapex», в которой наряду с основным компонентом присутствует еще и йодоформ. Как известно, в основе антибактериального эффект йодоформа лежит механизм его распада при контакте с органическим матриксом дентина, в результате которого выделяется йод. Помимо этого, в ходе оригинального исследования было доказано, что йод-содержащие препараты обладают способностью к глубокому и эффективному проникновению в дентинные трубочки, тем самым проявляя бактерицидный эффект [10]. Однако имеется теория, свидетельствующая об ингибировании препаратами йода адгезии эпоксидных силеров к дентину, которая была доказана Bartanovsky E. и Solomonov M. (соав., 2014) [3, 8].

Дентальная паста «Ledermix», прошедшая ряд клинических испытаний и вышедшая на стоматологический рынок в 2002 году, является высокоэффективным препаратом. Представляет собой комбинацию кортикостероида и антибиотика. Триамцинолона ацетонид – действующее активное вещество группы кортикостероидов, проявляет активность, превышающую эффект кортизона в 160 раз. Следовательно, «Ledermix» демонстрирует мощное противовоспалительное действие не только на этиологический фактор, представленный бактериальной флорой, но и на ответные патологические воспалительные реакции.

Цель исследования – повышение действенности лечения деструктивных форм хронического апикального периодонтита и оптимизация медикаментозного воздействия препаратов «Metapex» и «Ledermix» путем сравнительной оценки их эффективности действия на патологическую микробную флору системы корневых каналов и периапикальных тканей.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование и лечение 37 пациентов без соматической патологии, поступившие на прием с апикальным хроническим периодонтитом: 18 мужчин и 19 женщин в возрасте от 18-50 лет. Вылечено 48 зубов.

Критерием включения в исследования являлся диагноз К 04.5, который ставился на основании положительных основных и дополнительных методов обследования, представленных клиническими характеристиками, электроодонтометрией, дентальной рентгенографией. Критерием исключения – наличие общесоматической патологии, осложняющей течение настоящего заболевания.

Лечение проводилось в три посещения. В первое посещение под анестезией проводилось раскрытие полости зуба и забор материала для бактериологического исследования по методике, предложенной Алетдиновой С.М., Герасимовой Л.П., которая заключается в ряде последовательных этапов, представленных: определением длины корневого канала, фиксация ручным инструментом *K-file* 15-ого размера. После корневого канал расширяется до верхушечного отверстия. Далее производится разрыв апикального отверстия ручным инструментом *K-file* до размера 25, при этом длина инструмента должна быть больше фиксированной длины ручного инструмента *K-file* больше на 1,5-2 мм. Затем производится непосредственный забор материала из периапикальной области бумажным штифтом 20 [1]. Позже проводится инструментальная и медикаментозная обработка согласно технике *Crown Down* и вскрытие апикального отверстия. Следует отметить, что все перечисленные манипуляции выполнялись согласно общепринятым рекомендациям [7]. Вслед за всем выше перечисленным, следовал этап временной obturation корневых каналов. На данном этапе пациенты произвольно были подразделены на две группы: первой группе пациентов (в нее вошло 18 человек, из них 9 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18-50 лет) выполнялась obturation корневых каналов препаратом «Metapex». Корневые каналы пациентов второй группы (представлена 19 пациентами той же возрастной категории, в числе 9 мужчин и 10 женщин) подвергались временному пломбированию дентальной пастой «Ledermix». После полость зуба закрывалась временной пломбой до следующего посещения на 7 дней.

Материал, забранный из периапикальных тканей, был отправлен на бактериологическое исследование в бактериологическую лабораторию. В течение 4 часов производился посев на питательные среды (шоколадный агар, желточно-солевой агар, ЭНДО, среда Сабуро) с дальнейшим высеванием и иденти-

фикацией чистой культуры в автоматическом анализаторе на базе ФГБУ «СКММЦ МЗ РФ» г.Беслан, с целью определения микробной флоры до воздействия лекарственных препаратов.

При повторном посещении остатки пасты удалялись и проводился повторный забор материала из апикального отверстия с последующей идентификацией спектра микробной флоры. Далее следовал этап медикаментозной финишной обработки, постоянная obturация корневых каналов до физиологического сужения гуттаперчей методом латеральной конденсации и последующая реставрация коронки зуба.

Эффективность проведенного лечения оценивали на основании субъективных ощущений пациентов, объективных клинических данных, а также показателей микробиологического исследования в первые 7 суток и по пришествию 6 месяцев интерпретировался отдаленный результат.

Результаты и их обсуждение. Оценка результатов лечения проводилась в сроки до 7 дней после временной obturации корневых каналов. В 98% (34 пациентов) наблюдений отмечалось купирование воспалительных явлений в обеих группах в первые двое суток; в 2% (3 пациентов) случаев стабилизация общесоматического состояния наступала на 4-ые сутки, после проведенного лечения. По данным микробиологического исследования, при помощи метода анаэробного культивирования определяются представители строгих анаэробов: *Peptostreptococcus sp.*, *Eubacterium sp.*, *Veittonella sp.*, *Bacteroides sp.*, *Campytophaga sp.*, *Actinomyces israelii.*; факультативно-анаэробных бактерий- *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus saltvarius*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Lactobacillus sp.*, *Bacillus subtilis*; По частоте встречаемости мономикробных обсемененность *Streptococcus mutans* составила $29,1 \pm 0,5\%$, что определяет ведущие позиции развития воспалительного процесса при хроническом апикальном периодонтите. Реже преобладала встречаемость ассоциации *Enterococcus spp.*, составившая $44,1 \pm 1,35\%$. Следует отметить, что бактериальная обсемененность содержимого корневых каналов зубов грамположительными кокками составила $17,5 \times 10^7$ КОЕ/ мл, грамотрицательными кокками – $8,3 \times 10^8$ КОЕ/ мл.

Клиническая картина у пациентов обеих групп характеризовалась нивелированием проявлений воспалительных процессов, улучшением общего самочувствия. У пациентов первой группы на рентгенограмме в первые 7 суток изменений не отмечалось, однако спустя 6 месяцев определялось полное восстановление очага деструкции в костной ткани в 52% случаев, частичное восстановление в 41% случаев, отсутствие изменений рентгенологической картины в 7% случаев.

Повторное микробиологическая диагностика, проведенная на 7 сутки, идентифицировала незначительные изменения микробного состава относительно второй группы исследуемых, а именно: обсемененность грамположительными кокками снизилась до $15,1 \times 10^7$ КОЕ/ мл, грамотрицательными кокками – $7,3 \times 10^8$ КОЕ/ мл.

Результаты, полученные при лечении хронического апикального периодонтита у пациентов второй исследуемой группы свидетельствуют о том, что по данным рентгенограммы через 6 месяцев выявлено уменьшение рентгенопрозрачной зоны, полная регенерация и формирование трабекул кости в 89% случаев, что говорит об активных процессах восстановления костной ткани, в 11% случаев отмечалась частичное возмещение остеобластами очага периапикальной деструкции. Согласно результатам микробиологического исследования, обсемененность грамположительными кокками снизилась до $7,1 \times 10^7$ КОЕ/ мл, грамотрицательными кокками – $4,3 \times 10^8$ КОЕ/ мл, что свидетельствует об очевидной активности препарата «Ledermix» относительной патогенной флоры. Помимо этого следует отметить, что мембраностабилизирующее и противовоспалительное действие лекарственной пасты клинически опосредуют редукцию очага периапикальной деструкции в течение первых 7 суток на 70%.

Выводы. Анализируя результаты проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что сравнительная оценка препаратов определила ряд преимуществ дентальной пасты «Ledermix». Обладая высокой степенью глюкокортикоидной активности, отмечается ингибирование простагландинов, что ведет к снижению воспалительных реакций и пролиферации фибробластов. Тем самым проявляется антирезорбтивный и более эффективный процесс репарации костных структур, нежели действие препарата «Metapex». Помимо этого, отмечается высокое противомикробное действие, что в значительной степени улучшит процесс дальнейшего заживления и отдаленные результаты лечения. Также следует помнить о том, что использование препаратов йода нарушает адгезию эпоксидных силеров к дентину, приводя к потенцированному осложнением эффективности дальнейшего лечения.

Литература

1. Алетдинова С.М., Герасимова Л.П., Сорокин А.П. Способ забора материала для бактериологического исследования из корневого канала и периапикальной области зуба при хронических апикальных периодонтитах: Патент на изобретение № 2476185. Оpubл. 27.02.2013 г. Изобретения. Полезные модели: официальный бюллетень. № 6.

2. Барер Г.М., Кочержинский В.В., Овчинникова И.А. Влияние местного применения комплекса антибактериальных препаратов на течение хронического периодонтита // Клиническая стоматология. 1997. № 3. С. 12–14.
3. Боровский Е.В. Отказ от пломбирования корневого канала методом одной пасты – неотложная задача эндодонтии // Клиническая стоматология. 2000. № 4. С. 18–20.
4. Горбачева И.А., Кирсанов А.И. Хроническая одонтогенная очаговая инфекция и соматические заболевания // Пародонтология. 2001. N4(22). С. 35–39.
5. Максимовский Ю.М., Митронин А.В. Внутриканальная obturация кальцийсодержащим препаратом «Calciject» // Институт стоматологический. 2003. № 1. С. 70.
6. Мащенко И.С., Струк В.И., Ватаманюк Н.В. Микробиологические и иммунологические критерии диагностики начальной степени генерализованного пародонтита на стадии дорентгенологического проявления // Медичні перспективи. 2016. Т. 21, № 4. С. 91–97.
7. Николаев А.И., Цепов Л.М. Практическая терапевтическая стоматология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 560 с.
8. Соломонов М. О перелечивании: академический монолог. Екатеринбург: Издательство АМБ, 2014. 176 с.
9. Naapasalo H.K., Siren E.K., Waltimo Inactivation of local root canal medicaments by dentine, an in vitro study // Int. Endod. J. 2000. № 33. P. 126.
10. Ricucci D., Candeiro G.T.M., Bugea C., Siqueira J.F. // Journal of Endodontics. 2016. Vol.42, N3. P. 509–515.

References

1. Aletdinova SM, Gerasimova LP, Sorokin AP. Sposob zabora materiala dlja bakteriologicheskogo issledovanija iz kornevogo kanala i periapikal'noj oblasti zuba pri hronicheskix apikal'nyx periodontitax [The method of sampling material for bacteriological examination from the root canal and periapical region of the tooth in chronic apical periodontitis]: Patent na izobretenie № 2476185. Opubl. 27.02.2013 g. Izobretenija. Poleznye modeli: oficial'nyj bjulleten'. Russian.
2. Barer GM, Kocherzhinskij VV, Ovchinnikova IA. Vlijanie mestnogo primenenija kompleksa antibakterial'nyx preparatov na techenie hronicheskogo periodontita [The effect of local use of a complex of antibacterial drugs on the course of chronic periodontitis]. Klinicheskaja stomatologija. 1997;3:12-4. Russian.
3. Borovskij EV. Otkaz ot plombirovanija kornevogo kanala metodom odnoj pasty – neotlozhnaja zadacha jendodontii [Refusal of root canal filling using the one-paste method is an urgent task of endodontics]. Klinicheskaja stomatologija. 2000;4:18-20. Russian.
4. Gorbacheva IA, Kirsanov AI. Hronicheskaja odontogennaja ochagovaja infekcija i somaticheskie zabojevanija [Chronic odontogenic focal infection and somatic diseases]. Parodontologija. 2001;4(22):35-9. Russian.
5. Maksimovskij JuM, Mitronin AV. Vnutrikanal'naja obturacija kal'cijsoderzhashhim preparatom «Calciject» [Intracanal obstruction with a calcium-containing preparation "Calciject"]. Institut stomatologicheskij. 2003;1:70. Russian.
6. Mashhenko IS, Struk VI, Vatamanjuk NV. Mikrobiologicheskie i immunologicheskie kriterii diagnostiki nachal'noj stepeni generalizovannogo parodontita na stadii dorentgenologicheskogo projavlenija [Microbiological and immunological criteria for the diagnosis of the initial degree of generalized periodontitis at the stage of pre-radiological manifestation]. Medichni perspektivi. 2016;21(4):91-7. Russian.
7. Nikolaev AI, Cepov LM. Prakticheskaja terapevticheskaja stomatologija [Practical therapeutic dentistry]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: MEDpress-inform; 2003. Russian.
8. Solomonov M. O perelechivanii: akademicheskij monolog [About retreatment: an academic monologue]. Ekaterinburg: Izdatel'stvo AMB; 2014. Russian.
9. Naapasalo HK, Siren EK, Waltimo Inactivation of local root canal medicaments by dentine, an in vitro study. Int. Endod. J. 2000;33:126.
10. Ricucci D, Candeiro GTM, Bugea C, Siqueira JF. Journal of Endodontics. 2016;42(3):509-15.

Библиографическая ссылка:

Бирагова А.К., Коцова Г.А. Клиническое обоснование и сравнительная характеристика применения препаратов «Metapex» и «Ledermix» при лечении хронического апикального периодонтита // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-2.pdf> (дата обращения: 12.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16561.*

Bibliographic reference:

Biragova AK, Kotsoeva GA. Klinicheskoe obosnovanie i sravnitel'naja harakteristika primenenija preparatov «Metapex» i «Ledermix» pri lechenii hronicheskogo apikal'nogo periodontita [Clinical rationale and comparative characteristics of the use the drugs "metapex" and "ledermix" in the treatment of chronic apical periodontitis]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Mar 12];2 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16561.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТРЕЗЕКЦИОННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

С.С. ДУНАЕВСКАЯ, А.А. КОСИК, А.Н. НАРКЕВИЧ

*ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, д.1, г. Красноярск, Красноярский край, 660022, Россия*

Аннотация. Вопрос возможности прогнозирования развития пострезекционной печеночной недостаточности является дискуссионным. Большинство существующих систем стратификации оценивают только тяжесть заболевания на данный момент и не берутся прогнозировать дальнейшее течение патологического процесса. **Целью исследования** явилось изучение факторов риска развития печеночной недостаточности, в частности системы гемостаза, у больных после перенесенной резекции печени. **Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, включающее 54 пациента, перенесших резекцию печени. У 8 (15%) пациентов послеоперационный период осложнился развитием печеночной недостаточности. В пред и послеоперационном периоде у всех пациентов было проведено исследование системы гемостаза. Полученные результаты обработаны статистически. **Результаты и их обсуждение.** По результатам проведенного исследования выявлено, что у пациентов с развившейся пострезекционной печеночной недостаточностью диагностированы изменения в системе гемостаза. К факторам риска развития осложнений относили длительность операции, которую разделили для наглядности: до 120 минут, от 121 до 180 минут и более 181 минуты. И объем кровопотери для удобства исследования и наглядности разделили: кровопотеря до 499 мл, от 500 до 999 мл и более 1000 мл.

Ключевые слова: резекция печени, печеночная недостаточность, факторы риска

RISK FACTORS OF POSTRESECTION HEPATIC INSUFFICIENCY

S.S. DUNAIEVSKAYA, A.A. KOSIK, A.N. NARKEVICH

Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak Str., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract. The issue of the possibility of predicting the development of postresection hepatic insufficiency is disputable. Most existing stratification systems assess only the severity of the disease at the moment and do not predict the further course of the pathological process. **The aim of the study** was to study the risk factors of developing hepatic insufficiency, in particular the hemostasis system, in patients after suffered liver resection. **Materials and methods of research** . A prospective randomized clinical trial involving 54 patients undergoing liver resection was conducted. In 8 (15%) patients, the postoperative period was complicated by the development of hepatic failure. In the pre- and postoperative period, the hemostasis system was examined in all patients. The results were statistically processed. **Results of a research.** According to the results of the conducted study, it was revealed that in patients with developed postresection hepatic failure, changes in the hemostasis system were diagnosed. The risk factors of complications included the duration of the operation, which was divided for clarity: up to 120 minutes, from 121 to 180 minutes and more than 181 minutes. And the volume of blood loss for convenience of research and visibility was divided: blood loss up to 499 ml, from 500 to 999 ml and more than 1000 ml. standing of result of 98.21%, and it can be applied in the conditions of the accident ward of a surgical hospital.

Keywords: Liver resection, liver failure, risk factors

Наиболее опасным осложнением послеоперационного периода у больных перенесших резекцию печени является развитие печеночной недостаточности, частота встречаемости по данным литературы в среднем составляет от 0 до 32% [2, 5, 8].

По определению авторов, печеночная недостаточность – это диссонанс между нуждами организма и ресурсами печени в возмещении этих потребностей. Часть авторов дают определение что, печеночная недостаточность – это возмещение функции печени, которая проявляется появлением таких патологий, как желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии [3, 4, 7].

В литературе описывают различные факторы риска развития печеночной недостаточности. Их разделили на основные группы:

– факторы риска, которые связаны с пациентом (мужской пол, пожилой возраст, образ жизни и питания, наличие вредных привычек, присутствие в анамнезе таких заболеваний, как стеатоз, холестаз, цирроз, химиотерапия в анамнезе)

– факторы риска, которые зависят от хирургического вмешательства (малый объем оставшейся паренхимы, объем кровопотери во время операции и в дальнейшем проведение гемотрансфузии, длительность операции). В частности, по данным авторов, кровопотеря во время операции более 30% ОЦК увеличивает возможность развития печеночной недостаточности. Объемная кровопотеря во время операции приводит к нарушению кровообращения жизненно важных органов и затем к тяжелой патологии свертываемости крови [1, 6, 9].

Цель исследования – изучить факторы риска развития печеночной недостаточности, в частности системы гемостаза, у больных после перенесенной резекции печени.

Материалы и методы исследования. В основу данного исследования легли результаты проспективного исследования 54 пациентов с перенесенной резекцией печени, получавших лечение в хирургическом отделении Федерального Сибирского научно-клинического центра ФМБА России и КГБУЗ Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского с 2018 по 2019 г.г.

32 (59%) было женщин, 22 (41%) было мужчин. У 8 (15%) пациентов послеоперационный период осложнился печеночной недостаточностью. Средний возраст составил 59,5 [49,75;66]. ИМТ у больных составлял 26,6 [22,3;30,5]. Средняя длительность (количество дней) нахождения больных в стационаре составила 14 [10,25; 25]. Обследованные больные имели такие патологии печени: первичный рак печени 15 (28%), метастатические поражения печени 29 (54%), паразитарные заболевания печени 3 (5%), доброкачественные образования печени 7 (13%).

Обследованным пациентам выполнялись различные виды операций: 36 (67%) пациентам, была выполнена операция - лапаротомия, сегментарная резекция печени, 10 (18%) выполнена лапаротомия, левосторонняя гемигепатэктомия, и 8 (15%) выполнена лапаротомия, правосторонняя гемигепатэктомия.

Диагноз заболевания устанавливали на основе клинико-лабораторных показателей в условиях хирургического стационара, подтверждали инструментальными методами исследования и оценивали тяжесть заболевания.

Лабораторные исследования включали забор крови для проведения развернутого и биохимического анализов крови. Исследовали следующие показатели системы гемостаза: АЧТВ (*активированное частичное тромбопластиновое время*), ПВ (*протромбиновое время*), ТВ (*тромбиновое время*), МНО (*международное нормализованное отношение*), концентрация фибриногена в плазме, количество тромбоцитов в крови. Забор крови для определения вышеперечисленных показателей проводили до операции и на 3-е сутки послеоперационного периода.

В работе применены методы статистического наблюдения, проспективного анализа. Описание данных представлено в виде процентов (%) и в виде медианы 25; 75 перцентилей $Me [Q1 ; Q3]$. Для оценки связи между количественными признаками использовался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки связи между изучаемыми факторами и развитием печеночной недостаточности использовались показатель *относительного риска (RR)* с 95% доверительным интервалом и коэффициент V Крамера. Для оценки статистической значимости различий между группами применялся точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение. Нами выявлены статистически значимые различия между средними показателями нормы системы гемостаза и данными пациентов, перенесших резекцию печени. При описании коагулограммы обследованных больных было выявлено, что статистически значимые отличия были у показателей протромбиновое время и МНО. Медиана протромбинового времени составляла 15,9 [14,475; 17,475], медиана МНО составляла 1,175 [1,095; 1,41] (табл. 1).

Таблица 1

Значения коагулограммы у обследованных больных ($Me [Q1 ; Q3]$)

	Показатель	Средние показатели нормы	Показатели исследуемой группы пациентов	<i>p</i>
1	Фибриноген	3 [2 ; 4]	3,63 [3,1775 ;4,44]	0,704
2	РФМК	2,5 [0 ; 5]	5 [1 ; 7]	1
3	АЧТВ	28,5 [22 ; 35]	34 [31,9 ; 37]	0,461
4	Протромбиновое время	12,5 [10 ; 15]	15,9 [14,475 ; 17,475]	0,041
5	МНО	1 [0,9; 1,1]	1,175 [1,095; 1,41]	0,008

Примечание: * связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Фибриноген был выше нормы у 27 (50%) пациентов. РФМК было выше нормы у 37 (69%) пациентов. АЧТВ было выше нормы у 21 (39%) пациентов. Протромбиновое время было выше нормы у 20 (37%) пациентов. МНО было выше нормы у 33 (61%) пациентов.

При описании такого фактора риска как, объем кровопотери во время операции было выявлено, что в большинстве случаев 31 (57%) кровопотеря была до 499мл. А наибольшая кровопотеря более 1000мл, выявлена у наименьшего числа больных 10 (19%) (табл. 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости изучаемых факторов риска (объем кровопотери)
у обследованных больных**

	Показатель	Количество (n=54)
1	Кровопотеря до 499 мл	31 (57%)
2	Кровопотеря от 500 до 999 мл	13 (24%)
3	Кровопотеря более 1000 мл	10 (19%)

При анализе длительности операции у больных с резекцией печени было выявлено, что в большинстве случаев 20 (37%) длительность операции была до 120 мин. А наибольшая длительность операции, описана у 18 (33%) (табл. 3).

Таблица 3

**Частота встречаемости изучаемых факторов риска (длительность операции)
у обследованных больных**

	Показатель	Количество (n=54)
1	Длительность операции до 120 минут	20 (37%)
2	Длительность операции от 121 до 180 минут	16 (30%)
3	Длительность операции более 181 минут	18 (33%)

Проведенный анализ показал наличие статистически значимой связи, средней силы, между протромбиновым временем и развитием печеночной недостаточности ($p=0,041$). Аналогичная статистически значимая связь, средней силы, была у показателя МНО и развитием печеночной недостаточностью ($p=0,008$). При этом у показателей фибриногена, РФМК, АЧТВ достоверной связи между показателями коагулограммы и развитием печеночной недостаточностью не обнаружено ($p=0,104$, $p=0,058$, $p=0,119$).

При оценке влияния кровопотери на развитие печеночной недостаточности у больных с кровопотерей от 500 до 999 мл нами выявлена средняя статистическая значимая связь между данным фактором риска и развитием печеночной недостаточности ($p=0,008$). При этом у показателей объема кровопотери до 499 мл статистически значимой связи данного фактора риска и развитием печеночной недостаточности не обнаружено ($p=1$).

Нами обнаружена статистически относительно сильная значимая связь между объемом кровопотери более 1000мл и развитием печеночной недостаточности ($p=0,003$).

Оценка влияния длительности операции до 120 минут и длительностью операции от 121 минуты до 180 минут на развитие печеночной недостаточности не выявила статистически значимой связи между указанным фактором риска и развитием печеночной недостаточности ($p=0,234$, $p=0,411$).

Но обнаружена статистически средняя значимая связь между таким фактором риска, как длительность операции более 181 минуты и развитием печеночной недостаточности ($p=0,012$) (табл. 4).

Проведенный анализ показал наличие статистически значимой связи, слабой силы, между показателями протромбиновым временем и МНО на объем кровопотери у обследованных больных ($p=0,004$, $p=0,018$).

В свою очередь при анализе таких показателей как фибриноген, РФМК и АЧТВ статистически значимая связь отсутствовала ($p=0,194$, $p=0,432$, $p=0,564$) (табл. 5).

При оценке влияния протромбинового времени на длительность операции показало наличие статистически значимой связи средней силы ($p=0,001$). Также было выявлено статистически значимая связь слабой силы при оценке влияния показателя коагулограммы МНО на длительность операции ($p=0,003$). При этом при у больных с такими показателями коагулограммы как фибриноген, РФМК и АЧТВ статистически значимая связь отсутствовала ($p=0,284$, $p=0,739$, $p=0,127$) (табл. 6).

Таблица 4

Значимость предполагаемых факторов риска развития печеночной недостаточности у обследованных пациентов

	Показатель	RR	Доверительный интервал	Точный критерий Фишера	V Крамера	связь
1	Фибриноген	0,6	0,119-2,661	0,704	0,104	отсутствует
2	РФМК	1,378	0,284-9,648	1	0,058	отсутствует
3	АЧТВ	0,524	0,075-2,584	0,461	0,119	отсутствует
4	Протромбиновое время	5,1	1,032-35,566	0,041	0,328	средняя
5	МНО	9,435	1,313-203,252	0,008	0,379	средняя
6	кровопотеря до 499 мл	1,051	0,151-4,946	1	0,009	отсутствует
7	кровопотеря от 500 до 999 мл	0,106	0,005-0,762	0,008	0,379	средняя
8	кровопотеря более 1000 мл	7,333	1,741-33,166	0,003	0,472	относительно сильная
9	длительность операции до 120 мин	0,243	0,011-1,733	0,234	0,212	отсутствует
10	длительность операции от 121-180 минут	0,339	0,016-2,380	0,411	0,155	отсутствует
11	Длительность операции более 181 минут	6	1,22-41,711	0,012	0,369	средняя

Примечание: * – связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Таблица 5

Значимость показателей коагулограммы на объем кровопотери у обследованных пациентов

	Показатель	значимость (p)	коэффициент корреляции Спирмена	связь
1	Фибриноген	0,194	0,18	отсутствует
2	РФМК	0,432	0,109	отсутствует
3	АЧТВ	0,564	0,08	отсутствует
4	Протромбиновое время	0,004	0,386	слабая
5	МНО	0,018	0,32	слабая

Примечание: * – связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Таблица 6

Значимость показателей коагулограммы на длительность операций у обследованных пациентов

	Показатель	значимость (p)	коэффициент корреляции Спирмена	связь
1	Фибриноген	0,284	0,148	отсутствует
2	РФМК	0,739	0,046	отсутствует
3	АЧТВ	0,127	0,21	отсутствует
4	Протромбиновое время	0,001	0,534	средняя
5	МНО	0,003	0,397	слабая

Примечание: * – связь имеет статистическую значимость, если $p < 0,05$

Заключение. Основными факторами риска развития печеночной недостаточности являются - объем кровопотери более 1000мл, объем кровопотери от 500 мл до 999 мл и длительность операции более 181 минуты. Также выявлены основные показатели коагулограммы, которые влияют на развитие печеночной недостаточности – протромбиновое время и МНО. Основные показатели коагулограммы, которые влияют больше остальных от объема кровопотери являются – протромбиновое время и МНО. Основные показатели коагулограммы, которые влияют больше остальных от длительности операции являются - протромбиновое время и МНО.

Литература

1. Вишнеvский В.А., Ефанов М.Г., Паклина О.В., Филатов В.В., Икрамов Р.З., Назаренко Н.А., Шевченко Т.В., Ионкин Д.А., Козырин И.А., Казаков И.В. Анатомические сегментарные резекции при метастазах колоректального рака в печень // *Анналы хирургической гепатологии*. 2010. Т.15, № 3. С. 48–57.
2. Даминова Н.М., Курбонов К.М. Экономические и атипичные резекции печени при очаговых заболеваниях // *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. 2007. № 2. С. 82–86.
3. Дябкин Е.В., Дунаевская С.С., Винник Ю.С. Состояние иммунной системы при патологии печени // *Новости хирургии*. 2011. Т. 19, № 1. С. 112–116.
4. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никпелова Е.А., Комарова Е.Ф. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани злокачественной опухоли толстой кишки // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014. № 1. С. 30–34.
5. Рагулина Н.В., Ионин В.П., Васильев П.В., Чижииков А.В. Осложнения после обширных резекций печени // *Университетская медицина Урала*. 2017. Т.3, № 2 (9). С. 82–84.
6. Kim D.S., Lim T.S., Jeon M.Y., Kim B.K., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H., Han K.H., Baatarkhuu O., Kim S.U. Transarterial Chemoembolization in Treatment-Naïve and Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Matched Outcome Analysis // *Dig Dis Sci*. 2019. № 64(12). P. 3660–3668
7. Lillemoe H.A., Marcus R.K., Kim B.J., Narula N., Davis C.H., Shi Q., Wang X.S., Aloia T.A. Severe Preoperative Symptoms Delay Readiness to Return to Intended Oncologic Therapy (RIOT) After Liver Resection // *Ann Surg Oncol*. 2019. № 26(13). P. 4548–4555.
8. Okumura S., Tabchouri N., Leung U., Tinguely P., Louvet C., Beaussier M., Gayet B., Fuks D. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy for Multiple Colorectal Liver Metastases Improves Outcomes and Salvageability: A Propensity Score-Matched Analysis // *Ann Surg Oncol*. 2019. № 26(13). P. 4576–4586.
9. Wang L., Ye G., Zhan C., Sun F., Lin Z., Jiang W., Wang Q. Clinical Factors Predictive of a Better Prognosis of Pulmonary Metastasectomy for Hepatocellular Carcinoma // *Ann Thorac Surg*. 2019. № 108(6). P. 1685–1691.

References

1. Visniewski VA, Efanov MG, Paklin OV, Filatov VV, Ikramov RZ, Nazarenko NA, Shevchenko TV, Ionkin DA, Kozyrin IA, Kazakov IV. Anatomicheskie segmentarnye rezekcii pri metastazah kolorektal'nogo raka v pechen' [Anatomical segmental resections in colorectal cancer metastases to the liver]. *Annals of surgical hepatology*. 2010;15(3):48-57. Russian.
2. Daminova NM, Kurbonov KM. Jekonomicheskie i atipichnye rezekcii pecheni pri ochagovyh zaboolevanijah [Economic and atypical liver resections in focal diseases. News of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan]. Department of Biological and Medical Sciences. 2007;2:82-6. Russian.
3. Diabkin EV, Dunaevskaya SS, Vinnik YS. Sostojanie immunnoj sistemy pri patologii pecheni [State of the Immune System in Liver Pathology]. *Surgery News*. 2011;19(1):112-6. Russian.
4. Kit OI, Franciants EM, Nikipelova A, Komarov EF. Sostojanie svobodnoradikal'nyh processov v tkani zlokachestvennoj opuholi tolstoј kishki [State of free radical processes in tissue of malignant tumor of large intestine]. *Siberian medical review*. 2014;1:30-4. Russian.
5. Ragulina NV, Ionin VP, Vasilyev PV, Chizhikov AV. Oslozhenija posle obshirnyh rezekcij pecheni [Complications after extensive liver resections]. *University medicine of the Ural*. 2017;3(9):82-4. Russian.
6. Kim DS, Lim T, Jeon MY, Kim BK, Park J, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Baatarkhuu O, Kim SU. Transarterial Chemoembolization in Treatment-Naïve and Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Matched Outcome Analysis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(12):3660-8
7. Lillemoe HA, Marcus RK, Kim BJ, Narula N, Davis CH, Shi Q, Wang XS, Aloia TA. Severe Pre-operative Symptoms Delay Readiness to Return to Intended Oncologic Therapy (RIOT) After Liver Resection. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4548-55.
8. Okumura S, Tabchouri N, Leung U, Tinguely P, Louvet C, Beaussier M, Gayet B, Fuks D. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Hepatectomy for Multiple Colorectal Liver Metastases Improves Outcomes and Salvageability: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(13):4576-86.
9. Wang L, Ye G, Zhan C, Sun F, Lin Z, Jiang W, Wang Q. Clinical Factors Predictive of a Better Prognosis of Pulmonary Metastasectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(6):1685-91.

Библиографическая ссылка:

Дунаевская С.С., Косик А.А., Наркевич А.Н. Факторы риска развития пострезекционной печеночной недостаточности // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020. №2. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-3.pdf> (дата обращения: 16.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16607. *

Bibliographic reference:

Dunaevskaya SS, Kosik AA, Narkevich AN. Faktory riska razvitija postrezekcionnoj pechenochnoj nedostatochnosti [Risk factors of postresection hepatic insufficiency]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Mar 16];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16607.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БИОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА
(обзор литературы)**

М.Л. ХАВАНДЕЕВ*, А.Н. ЛИЩУК*, А.Н. КОЛТУНОВ*, И.Г.КАРПЕНКО*, Д.В. ИВАНОВ**

**ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого Министерства обороны РФ», пос. Новый – госпиталь,
п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская. обл., 143421, Россия,
e-mail: alexlischuk@yandex.ru*

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

Аннотация. В представленной работе проведён обзор литературы и анализ современного состояния проблемы в кардиохирургии по использованию биопротезов. Несмотря на современные достижения в области превентивной медицины, поражения клапанного аппарата у населения мира и РФ в частности, не имеет положительного тренда в сторону снижения, наоборот отмечается рост поражения клапанного аппарата сердца и по прогнозам данный тренд будет сохраняться по причине увеличения продолжительности жизни индивидуума. Вопросы выбора материала для производства клапанов в этом аспекте приобретают высокую значимость. Это обусловлено тем, что как для пациента, так и для системы здравоохранения проведение оперативного пособия по замене клапанов сердца высоко затратная процедура и не может повторяться много раз. В данном контексте представляется важным развитие малоинвазивных кардиохирургических методик по замене поражённого клапана сердца или коррекции его состояния и функционирования. Основные вопросы, которые возникают у разработчиков искусственных клапанов сердца это надёжность, эффективность работы, срок службы протеза и возможные осложнения. Показано, что биопротезы обладают большим количеством достоинств и по праву начинают занимать лидирующие позиции среди других клапанных протезов сердца. Безусловно, что с развитием биотехнологий совершенствование и распространённость использования биопротезов, как альтернативы механическим клапанам будет только увеличиваться.

Ключевые слова: клапаны сердца, биопротез, биопротезирование, биотехнологии.

**MODERN POSSIBILITIES TO HEART VALVE BIOPROSTHETICS
(literature review)**

M.L. KHAVANDEEV*, A.N. LISCHUK*, A.N. KOLTUNOV*, I.G. KARPENKO*, D.V. IVANOV**

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

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

Abstract. In the present work, a literature review and analysis of the current state of the problem in cardiac surgery on the use of bioprostheses are carried out. Despite modern advances in preventive medicine, valvular lesions in the world population and the Russian Federation in particular, do not have a positive downward trend, on the contrary, there is an increase in valvular lesions of the heart and, according to forecasts, this trend will continue due to an increase in the life expectancy of an individual. The issues of material selection for valve production in this aspect are of great importance. This is due to the fact that for both the patient and the health care system, the operative manual for the replacement of heart valves is a highly costly procedure and cannot be repeated many times. In this context, it seems important to develop minimally invasive cardiosurgical techniques for replacing an affected heart valve or correcting its condition and functioning. The main issues that arise in the development of artificial heart valves are reliability, performance, prosthesis life and possible complications. It is shown that bioprostheses have a large number of advantages and rightfully begin to occupy a leading position among other valvular heart prostheses. Of course, with the development of biotechnology, the improvement and prevalence of the use of bioprostheses as an alternative to mechanical valves will only increase.

Key words: heart valves, bioprosthesis, bioprosthetics, biotechnology

Введение. В мире не существует полноценных сведений о распространённости клапанных пороков сердца, из-за чего, необходимо проведение глобального эпидемиологического исследования. Отдельные исследования дают представление о распространённости тех или иных пороков, так *Goldberg и соавт.*

(2007) отмечают, что самой распространённой причиной пороков сердца в Европе является дегенеративное поражение *аортального клапана* (АК) [36]. Стеноз АК в популяции пациентов старше 65 лет встречается до 4% случаев. По данным *Vach и соавт.* (2016), распространённость аортальных пороков среди женщин составляет 1,4%, среди мужчин – 2,7%, среди лиц старше 65 лет – 10,7% [27]. В исследовании *Euro Heart Survey Dudink et al.* (2018) среди 10207 пациентов с острым коронарным синдромом у 489 (4,8%) выявлено значительное поражение клапанов сердца: наиболее часто регистрировались ишемическая митральная регургитация и *аортальный стеноз* (АС) вследствие кальцификации клапана [30]. В 2009 году в России было зарегистрировано 178623 случая клапанной патологии у больных с хронической ревматической болезнью сердца. Ревматизм по-прежнему является одним из ведущих факторов формирования клапанных пороков, поэтому, доля пациентов с дегенеративными поражениями клапанов сердца (миксоматоз, диспластические процессы, кальциноз), достигла в 2015 году 46,6% от общего числа операций по поводу приобретённых пороков сердца [1]. Врождённый порок АК часто приводит к стенозу и является более частой причиной в молодом возрасте. У взрослых обструкция при АС развивается постепенно, в течении десятилетий. За этот период *левый желудочек* (ЛЖ) адаптируется к систолической перегрузке давлением посредством гипертрофии, которая приводит к увеличению толщины его стенки, хотя объём полости ЛЖ остаётся нормальным [3, 17, 19, 22, 44].

Одним из наиболее эффективных методов коррекции АС является замена клапана протезом. При запоздалой операции смертность при выраженном АС достигает 100% в течение 10 лет, а при недостаточности клапана – около 40% за тот же период наблюдения [43].

Современные биопротезы обеспечивают низкую летальность, как в ранние, так и в отдалённые сроки, низкую частоту специфических осложнений, а также позволяют избежать пожизненного приёма антикоагулянтов [5]. Однако, учитывая ограниченный срок службы, биопротезы оказываются предпочтительными у пациентов старшей возрастной группы [40].

Исторические аспекты разработки и использования биологических протезов в сердечно-сосудистой хирургии. Проблема замены части сердца и сосудов при различной патологии издавна считалась актуальной. Самым известным экспериментатором конца XIX и начала XX века остаётся Алексис Каррель, который в 1907 году за свои разработки был удостоен Нобелевской премии. Алексис Каррель и доктор К.К. Гатри пересаживали сегменты сосудов в место дефектов в сосудах и разработали методику «аутовенозной пластики» артерий при повреждениях и окклюзиях. В конце XIX века в своей лаборатории (Чикаго) пересаживали сердце и почки в эксперименте на животных.

Современная история использования биологического протезирования крупных сосудов с клапанами в том числе, берёт своё начало в 40-х и 50-х годах прошлого столетия. *R. Gross и соавт.* в 1948 году сообщили об успешном замещении дефекта аорты трубчатым аортальным гомографтом, при невозможности соединения аорты после резекции коарктации [37].

В конце 40-50 годов XX века в экспериментах на животных В.П. Демиховым была заложена фундаментальная база всей сердечно-сосудистой хирургии, включая замену части сосуда или сердца [25].

J. Oudot в 1951 году опубликовал информацию об успешном замещении гомотрансплантатом окклюзированного участка брюшной аорты [46]. Экспериментальные разработки *C. Duran* и *N. Gunning* (1962) стали основой для клинического воплощения *D.N. Ross* (1962) первых операций по пересадке клапанодержащих аллотрансплантатов в аортальную позицию [32, 47]. Успешные операции стимулировали большой интерес к данной проблеме. В нашей стране пионерами биопротезирования клапанов сердца были Г.И. Цукерман, Г.М. Соловьёв, В.И. Бураковский, Б.В. Петровский, В.И. Шумаков и др. [4].

В 1967 году *D.N. Ross* предложил способ хирургического лечения пороков аортального клапана. При этом удалённый патологический аортальный клапан заменялся собственным лёгочным клапаном. Аутоотрансплантат, естественно, превосходит все имеющиеся биологические и механические протезы клапанов. В образовавшийся дефект после изъятия лёгочной артерии имплантируют биологический клапан, поскольку в лёгочной артерии гемодинамические условия мягче, чем в аорте, а при выходе из строя, замена кондуита осуществлялась легче, чем замена клапана в аорте [48].

Человеческий и ксенобиологический материал для пластики сердца и сосудов имеет большое преимущество из-за хорошей адаптации к выполнению заданной функции и отсутствия необходимости приёма антикоагулянтов [49]. Попытки применения биотехнологий и внедрения их в практическое здравоохранение осуществлялись неоднократно [8-15, 23].

Операции с использованием биопротезов отечественного производства начали выполнять в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева в 1968 г. [18]. Первый ксеноперикардальный биопротез клапана в аортальную позицию взрослому пациенту имплантирован в 1977 году профессором Г.И. Цукерманом [24]. В 1984 году Г.И. Цукерман и соавт. за работу над проблемой биопротезирования были удостоены Государственной премии.

В настоящее время разработкой новых биопротезов в России занимаются: в НЦССХ им. А.Н. Бакулева, в Российском Научном Центре Хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН, биологическая лаборатория г. Санкт-Петербург (гомографты В.А. Болсуновского), а также в Кемеровском Кардиологическом Центре и НПП МедИнж в г. Пензе.

Классификация и характеристики современных биоматериалов. Современная классификация биологических материалов предусматривает разделение их на две большие группы – это *аллотрансплантаты* и *ксенотрансплантаты*. Последние включают в себя ткани животного происхождения, чаще всего это ткани от свиньи или телёнка. Применяются: перикард, полностью сохранённый клапан сердца, глиссонова капсула печени, яремная вена быка и др. [2, 6].

К *аллотрансплантатам* относят синтетические протезы сосудов и клапанов сердца, а также человеческий трупный материал. Термин *гомотрансплантат* используется для обозначения человеческого материала. Конструкция биопротезов может быть бескаркасной, каркасной (если биологическая ткань сшита с металлической основой). Сделать ткань применимой для пересадки больному человеку это сложный процесс, с определённой этапностью: забор ткани, механическая обработка, химическая, физическая, ферментативная, и другие виды воздействия на донорскую ткань. Затем необходимы этапы стерилизации и консервации. При этом преследуются цели: максимального удаления антигенных агентов; сохранения упруго-прочностных свойств ткани; максимального срока хранения и годности полученного трансплантата. Микробиологический контроль проводят до взятия трупного материала и перед выпуском продукции.

За последние 40 лет достигнут прогресс в методах фиксации и химической обработки биологической ткани для предотвращения дегенерации, кальцификации и увеличения срока службы биопротезов. Все клапанные ксенографты фиксируют в глутаровом альдегиде, который связывается с волокнами коллагена и уменьшает антигенность ткани. Глутаральдегид также снижает *in vivo* скорость ферментативного расщепления, случаи потери жизнеспособности клеток, тем самым предотвращая нормальный оборот и ремоделирование внеклеточного тканевого матрикса [28, 34, 41]. Кальцификация происходит, когда нежизнеспособные глутаральдегид-фиксированные клетки не могут поддерживать низкий уровень внутриклеточного кальция [34].

Фосфат кальция кристаллической формы «садится» на богатые фосфолипидами мембраны и кальцинирует коллагеновый матрикс [35]. Глутаральдегидная фиксация ксеноаортальных биопротезов может быть выполнена при высоком (60-80 мм рт.ст.), низком (0,1-2 мм рт.ст.) и нулевом (0 мм рт.ст.) давлении. Ксеноперикардальные биопротезы фиксируются при низком или нулевом давлении. Свиные протезы, фиксированные при нулевом давлении, сохраняют коллагеновую архитектуру, расслабляя створки аортального клапана [45]. Фиксация более высоким давлением вызывает тканевое сжатие створок, что может привести к ранней кальцификации биоткани [31]. Многочисленные виды химической обработки направлены на снижение процесса кальцификации ткани, который неизбежно повреждает материал, что приводит к клапанной дисфункции [41].

При сравнении различных биопротезов важно соблюдение стандартизации методов маркировки клапанных размеров от разных производителей. На этикетке указывается размер, внутреннего или внешнего диаметра каркаса, а не внешнего диаметра манжеты или диаметра открытия створок клапана. Таким образом, к одному размеру фиброзного кольца могут подходить различные размеры клапанных протезов от разных производителей.

Результаты и длительность нормального функционирования биологических клапанов в организме больного. Неудовлетворённость результатами после традиционного протезирования клапанов сердца (на «открытом сердце») привела к разработке и внедрению в клиническую практику новых видов биопротезов и малоинвазивных способов коррекции порока сердца [7, 22]. В настоящее время операции имплантации любых искусственных клапанов (механических или биологических) сопровождаются минимальным риском летального исхода и калечащих осложнений практически во всех группах пациентов [16, 20, 21]. Исключение составляют, пожалуй, только больные инфекционным эндокардитом или с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями [7].

Поколения протезов, применяемых у взрослых пациентов. Развитие науки и технологий происходит постоянно и конечно происходит совершенствование биопротезов. Биопротезы первого поколения фиксировались при высоком давлении и имплантировались в аннулярную позицию. К ним относились ксеноаортальные *Medtronic Hancock Standart (Medtronic, Minneapolis)* и с модифицированным кольцом, *Carpentier-Edwards Standart (Edwards Life Sciences, Irvine)*.

Одним из первых ксеноаортальных биопротезов, получивших широкое распространение, был биопротез *Hancock-Standart*, выпуск которого начался в 1969 г. Разработкой первых ксеноперикардальных биопротезов и внедрением их в клинику занимался *M.I. Ionescu* и соавт. В 1971 г. [38]. Серийный выпуск клапанов *Ionescu* начался в 1976 г. На момент своего появления, данные клапаны характеризовались преимущественными параметрами по сравнению с нативными свиными клапанами относительно параметров гемодинамики, однако имели признаки ограниченного срока службы при

выполнении испытаний на долговечность, и данная проблема в дальнейшем была подтверждена клиническими испытаниями [42].

Второе поколение протезов фиксировалось при низком или нулевом давлении. Некоторые протезы из этого поколения могли уже имплантироваться в супрааннулярную позицию, что позволило использовать протез большего размера. Ксеноаортальные биопротезы второго поколения включали *Medtronic Hancock II*, *Medtronic Intact* и супрааннулярный протез *Carpentier-Edwards*. Ксеноперикардальные биопротезы второго поколения также включали *Carpentier-Edwards Perimount* и *Pericarbon (Sorin Biomedica, Saluggia, Италия)*. Имплантация свиного ксеноаортального клапана *CE* впервые была проведена в Университете Британской Колумбии в 1981 г., а имплантация ксеноперикардального *CE-Perimount* – в Университете Франсуа Рабле в 1984г. Основные публикации относительно данных двух видов протезов были получены из этих двух центров [39].

Третье поколение протезов фиксировали, как и предыдущее, при низком или нулевом давлении, но с применением противоминерализационных процедур, что замедляло процесс кальцинирования. Каркасы протезов становились тоньше, более гибкими, имели более низкий профиль, и их манжета позволяла имплантировать их в супрааннулярную позицию. Среди представителей этого поколения, ксеноаортальный *Medtronic Mosaic*, *St.Jude Medical Epic (Minneapolis)*, ксеноперикардальный *CE Magna* (это последняя эволюционная модель ксеноперикардального *Perimount* с низкопрофильной манжетой для супрааннулярной имплантации). Створки клапана фиксируются при низком давлении, обрабатываются для удаления фосфолипидов и нестабильных, остаточных молекул глутаральдегида, а также клапанный протез *Carbomedics Mitroflow*, который является уникальным в том, что перикард находится вокруг каркаса и это позволяет увеличить открывающееся отверстие.

Так были созданы серии биопротезов, являющиеся альтернативой механическим искусственным клапанам сердца [2, 3, 22].

Транскатетерные технологии замены клапана. В последнее время интенсивно развиваются транскатетерные технологии замены клапана, которые применяются у пациентов высокой группы риска в связи с невозможностью выполнения обычной операции в условиях искусственного кровообращения.

Эти клапаны изготавливаются из ксеноперикарда и устанавливаются в стенты, которые могут быть доставлены тремя различными методами. Антеградный подход предполагает бедренно-венозный доступ, транссептальную пункцию межпредсердной перегородки, дилатацию отверстия в ней и имплантацию запакованного в катетер аортального клапана через митральный клапан [50]. Процедура показана пациентам с тяжёлым АС, которым, по заключению мультидисциплинарного консилиума противопоказана операция на открытом сердце из-за сопутствующей патологии [33]. Логистический *Euroscore* $\geq 20\%$ или уровень оперативного риска $\geq 10\%$ по данным шкалы *STS* предложены как критерии отбора для ТИАК. В то же время, при выборе тактики лечения мультидисциплинарная команда должна учитывать не только критерии *STS* и *Euroscore*, но и такие факторы риска оперативного вмешательства как кальциноз восходящей аорты, ослабленность пациента, лучевая терапия, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, которые не учитываются в оценочных шкалах [29]. Первые результаты этого метода были связаны с многими механическими, аритмологическими осложнениями и высокой смертностью во время процедуры, что привело к отказу от этой техники [26].

Ретроградный бедренный подход предполагает наличие пункционного доступа к бедренной артерии и ретроградную имплантацию аортального клапана. Этот метод был применён с приемлемыми результатами у возрастных пациентов высокого риска и предоставляет новые возможности для ранее «неоперабельных» больных [50].

Третий подход заключается в трансапикальном доступе, выполняется в гибридной операционной под общим наркозом. Для этого делают небольшую торакотомию, и хирург вводит катетер через верхушку левого желудочка. Клапан устанавливают в аортальную позицию под контролем УЗИ и рентгена. Конечная роль этих катетерных технологий имплантации аортального клапана до сих пор не определена. Вопросы, связанные с прочностью протеза, перипроцедурным инсультом, травмой коронарных артерий и с лабильностью гемодинамических показателей остаются без ответа и будут продолжать развиваться по мере внедрения технологии.

Выводы:

Несмотря на развитие эндоваскулярных методов имплантации клапанов сердца и расширение показаний к их использованию, в повседневной практике актуальность традиционных биопротезов все ещё не утрачена и продолжает развиваться. Открытые операции с искусственным кровообращением ещё долгое время будут оставаться доминирующим способом операции.

Учитывая увеличивающуюся продолжительность жизни в Российской Федерации растёт и число пациентов, которые нуждаются в замене аортального клапана с помощью биопротезов. С целью улучшения результатов операции, сокращения сроков нахождения в стационаре и реабилитации, всё большее распространение получают и малоинвазивные подходы к доступу. Таким образом

использование современных биопротезов с сочетанием с малоинвазивным подходом в технике операции представляется перспективным направлением для развития и дальнейшего изучения.

Литература

1. Аортальный стеноз. Клинические рекомендации. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2016. 41 с.
2. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012. № 1. С. 4–11.
3. Барбараш Л.С., Караськов А.М., Семёновский Л.М. Биопротезы клапанов сердца в России: опыт трёх клиник // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011. № 2. С. 21–26.
4. Бокерия Л.А. История хирургии аорты в России // Анналы хирургии. 2014. № 2. С. 47–57.
5. Бокерия Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) // Анналы хирургии. 2016. Т. 21, № 1-2. С. 10–18.
6. Бокерия Л.А., Подзолков В.П., Малашенков А.И. Биопротезы в сердечно-сосудистой хирургии. Современное состояние проблемы // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002. №1. С. 4–11.
7. Борисов И.А., Блеткин А.Н., Савичев Д.Д. Биологические протезы клапанов сердца в современной кардиохирургии // Клиническая медицина. 2012. Т. 90, № 2. С. 4–8.
8. Иванов Д.В. Закон о клеточных продуктах: прорыв или поражение? Немедикаментозные медицинские технологии к 25-летию вузовского медицинского образования и науки тульской области (сборник научных статей). Тула. ООО “ТППО”, 2019. С.67–79.
9. Иванов Д.В. Ишемическая болезнь сердца и клеточные технологии. // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №2. С. 177–178.
10. Иванов Д.В. Качество жизни при кардиомиопатиях после воздействия стволовых клеток. // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №2. С. 178–179.
11. Иванов Д.В. Клеточные технологии с фрактальных позиций (обзор материалов Тульской научной школы). Немедикаментозные медицинские технологии к 25-летию вузовского медицинского образования и науки тульской области (сборник научных статей). Тула. ООО “ТППО”, 2019. С. 5–13.
12. Иванов Д.В. Некоторые перспективы развития клеточных технологий. В сборнике: перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки тульской области (сборник трудов). Тула. 2016. С. 155–158.
13. Иванов Д.В., Лищук А.Н., Сабурин И.Н., Корниенко А.Н., Хадарцев А.А. Перспективы развития клеточных технологий в клинической медицине. В сборнике: Медицина в XXI веке: тенденции и перспективы IV Международная научная Интернет-конференция: материалы конференции. 2015. С. 35–37.
14. Иванов Д.В., Чабаненко А.В. Некоторые вопросы законодательного регулирования клеточных технологий: российский и зарубежный опыт // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т.17, №2. С. 286–290.
15. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Седова О.А., Митюшкина О.А. Клиническое использование стволовых клеток. // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т.16, №4. С. 31–33.
16. Лищук А.Н., Сидики А.И., Файбушевич А.Г., Иванов Д.В., Рошина Е.А. Применение аутоперикарда в лечении митральной регургитации // Вестник новых медицинских технологий. 2019. N4. С. 24–28. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16523.
17. Лукьянов А.А., Караськов А.М., Горбатов Ю.Н. Ближайшие и отдалённые результаты операции Росса у пациентов педиатрической группы // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014. № 2. С. 5-9.
18. Муратов Р.М., Бабенко С.И., Титов Д.А. Результаты протезирования корня аорты аортальными и лёгочными аутографтами при инфекционном эндокардите аортального клапана у детей // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016. Т. 17, № 6. Прил. С. 44.
19. Подзолков В. П., Самсонов В. Б., Чиаурели М. Р. Показания и непосредственные результаты репротезирования аортального клапана при врождённых пороках сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. №5. С. 7 – 11.

20. Сидики А.И., Лищук А.Н., Файбушевич А.Г., Иванов Д.В. Возможности кардиохирурга по замене митрального клапана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 1-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-10.pdf> (дата обращения: 13.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16436.
21. Сидики А.И., Лищук А.Н., Файбушевич А.Г., Иванов Д.В., Хаджи Хуссаян М. Сравнение перикардальной аннулопластики и протезной аннулопластики при реконструкции митрального клапана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. N1. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-4.pdf> (дата обращения: 24.01.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16563.
22. Фурсов Б.А. Биологические протезы клапанов сердца. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии / Под ред. Л.А. Бокерия. М., 2001. Т. 1. С. 127–138.
23. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Наумова Э.М., Хасая Д.А. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии. // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т.16, №3. С. 147–151.
24. Цукерман Г.И., Быкова В.А., Барабаш Л.С. Отдалённые результаты коррекции митрального порока аортальным ксенобиопротезом // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1984. № 1. С. 9–17.
25. Щиголева Е.В. Экспериментальная хирургия Демихова В.П. как вклад в становление отечественной и мировой трансплантологии // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2018. №4. С. 20-25.
26. Agatiello C., Eltchaninoff H., Tron C., Bauer F., Babaliaros V., Nercolini D., Sebah L., Vochelet F., Tapiero S., Cribier A. Balloon aortic valvuloplasty in the adult. Immediate results and in-hospital complications in the latest series of 141 consecutive patients at the University Hospital of Rouen (2002–2005) // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2006. V. 99, №. 3. P. 195–200.
27. Bach D.S., Patel H.J., Koliass T.J., Deeb G.M. Randomized comparison of exercise haemodynamics of freestyle, magna ease and trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016. V. 50, № 2. P. 361–367.
28. Botzenhardt F., Eichinger W.B., Bleiziffer S., Guenzinger R., Wagner I.M., Bauernschmitt R., Lange R. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus // J. Am. Coll. Cardiol. 2005. V. 45, №.12. P. 2054–2060.
29. Christ M., Sharkova Y., Geldner G., Maisch B. Preoperative and perioperative care for patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery // Chest. 2005. V. 128. P. 2944–2953.
30. Dudink EAMP, Erküner Ö., Berg J., Nieuwlaar R., de Vos C.B., Weijs B., Capucci A., Camm A.J., Breithardt G., Le Heuzey J.Y., Luermans JGLM, Crijns HJGM. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey // Europace. 2018. V. 20, № 6. P. 929–934.
31. Dumesnil J.G., Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch and clinical outcomes: the evidence continues to accumulate // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006. V. 131, № 5. P. 952–955.
32. Duran C.G. A method for placing a total homologous aortic valve in the subcoronary position // Lancet. 1962. V. 2, № 7254. P. 488–489.
33. Fontan F., Choussat A., Deville C., Doutremepuich C., Coupillaud J., Vosa C. Aortic valve homografts in the surgical treatment of complex cardiac malformations // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1984. V. 87, №. 5. P. 649–657.
34. Gamieson W.R., Germann E., Aupart M.R., Neville P.H., Marchand M.A., Fradet G.J. 15-year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. // Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2006. V.14, №3. P. 200–205.
35. Gaudino M., Di Franco A., Ohmes L.B., Weltert L., Lau C., Gambardella I., Salica A., Munjal M., Elsayed M., Girardi L.N., De Paulis R.; Cornell International Consortium for Aortic Surgery (CICAS). Biological solutions to aortic root replacement: valve-sparing versus bioprosthetic conduit. // Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017. V.1, №24. P.855–861. DOI: 10.1093/icvts/ivx010.
36. Goldberg S.H., Elmariah S., Miller M.A., Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. V. 50, №13. P. 1205–1213.
37. Gross R.E., Hurwitt E.S., Bill A.J., Peirce E.C. Preliminary observations on the use of human arterial grafts in the treatment of certain cardiovascular defects // N. Engl. J. Med. 1948. V. 239, N. 16. P. 578.
38. Ionescu M.I., Tandon A.P., Mary D.A., Abid A. Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1977. V. 73, № 1. P. 31–42.
39. Jamieson W.R., Burr L.H., Miyagishima R.T., Germann E., Macnab J.S., Stanford E., Chan F., Janusz M.T., Ling H. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: Clinical performance over 20 years // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005. V. 130, № 4. P. 994–1000.

40. Jamieson W.R., Germann E., Aupart M.R., Neville P.H., Marchand M.A., Fradet G.J. 15-year comparison of supraannular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2006. V.14, №3. P. 200–205.
41. Jamieson W.R., Lemieux M.D., Sullivan J.A., Munro I.A., Métras J., Cartier P.C. Medtronic Intact porcine bioprosthesis experience to twelve years // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. V. 71, № 5. P. 278–281.
42. Lichtenberg A., Cebotari S., Tudorache I., Sturz G., Winterhalter M., Hilfiker A., Haverich A. Flow-dependent re-endothelialization of tissue-engineered heart valves // *J. Heart Valve Dis.* 2006. V. 15, № 2. P. 287–293.
43. Mack M.J., Leon M.B., Smith C.R., Miller D.C., Moses J.W., Tuzcu E.M., Webb J.G., Douglas P.S., Anderson W.N., Blackstone E.H., Kodali S.K., Makkar R.R., Fontana G.P., Kapadia S., Bavaria J., Hahn R.T., Thourani V.H., Babaliaros V., Pichard A., Herrmann H.C., Brown D.L., Williams M., Akin J., Davidson M.J., Svensson L.G.; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2015. V.385. №9986. P. 2477–2484. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60308-7.
44. Manso P.H., Amaral F.T., Júnior T.J., Jurca M.C., Haddad J., Vicente W.V., Sgarbieri R.N., Carmona F. Outcomes of Patients After Arterial Switch Operation: 18 Years of Experience in a Single Medium-Volume Center. // *Pediatr Cardiol.* 2015. V.36, №8. P. 1657–1661. DOI: 10.1007/s00246-015-1213-6.
45. Mohammadi S., Kalavrouziotis D., Voisine P., Dumont E., Doyle D., Perron J., Dagenais F. Bioprosthetic valve durability after stentless aortic valve replacement: the effect of implantation technique. // *Ann Thorac Surg.* 2014. V.97, №6. P. 2011–2018. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.02.040.
46. Oudot J. Vascular grafting in thromboses of the aortic bifurcation // *Presse Med.* 1951. V. 59, № 12. P. 234–236.
47. Rathod R.H., Jurgen B., Hamershock R.A., Friedman K.G., Marshall A.C., Samnaliev M., Graham D.A., Jenkins K., Lock J.E., Powell A.J. Impact of standardized clinical assessment and management plans on resource utilization and costs in children after the arterial switch operation. // *Congenit Heart Dis.* 2017. V.12. №6. P. 768–776. DOI: 10.1111/chd.12508.
48. Ross D.N. Homograft replacement of the aortic valve technique // *Br. J. Surg.* 1967. V. 54, № 3. P. 165–168.
49. Schnittman S.R., Adams D.H., Itagaki S., Toyoda N., Egorova N.N., Chikwe J. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018. V. 155, №2. P. 539–547.
50. Webb J.G., Chandavimol M., Thompson C.R., Ricci D.R., Carere R.G., Munt B.I., Buller C.E., Pasupati S., Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery // *Circulation.* 2006. V. 113, №6. P. 842–850.

References

1. Aortal'nyj stenoz. Klinicheskie rekomendacii. Associacija serdechno-sosudistyh hirurgov Rossii; Vserossijskoe nauchnoe obshhestvo kardiologov. [Aortic stenosis. Clinical recommendations. Association of cardiovascular surgeons of Russia; all-Russian scientific society of cardiologists] Moscow; 2016. Russian.
2. Barbarash LS, Zhuravleva IJu. Jevoljucija bioprotezov klapapanov serdca: dostizhenija i problemy dvuh desjatiletij [Evolution of heart valve bioprostheses: achievements and problems of two decades]. *Kompleksnyje problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij.* 2012;1:4-11. Russian.
3. Barbarash LS, Karas'kov AM, Semjonovskij LM. Bioprotezy klapapanov serdca v Rossii: opyt trjoh klinik [Bioprostheses of heart valves in Russia: experience of three clinics]. *Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija.* 2011;2:21-6. Russian.
4. Bokerija LA. Istorija hirurgii aorty v Rossii [History of aortic surgery in Russia]. *Annaly hirurgii.* 2014;2:47-57. Russian.
5. Bokerija LA. Sovremennye tendencii razvitija serdechno-sosudistoj hirurgii (20 let spustja). [Modern trends in the development of cardiovascular surgery (20 years later)] *Annaly hirurgii.* 2016.;21(1-2):10-8. Russian.
6. Bokerija LA, Podzolkov VP, Malashenkov AI. Bioprotezy v serdechno-sosudistoj hirurgii. Sovremennoe sostojanie problemy [Bioprostheses in cardiovascular surgery. Current state of the problem]. *Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija.* 2002;1:4-11. Russian.
7. Borisov IA, Bletkin AN, Savichev DD. Biologicheskie protezy klapapanov serdca v sovremennoj kardiohirurgii [Biological prosthetics of heart valves in modern cardiac surgery]. *Klinicheskaja medicina.* 2012;90(2):4-8. Russian.
8. Ivanov DV. Zakon o kletocnyh produktah: proryv ili porazhenie? Nemedikamentoznye medicinskie tehnologii k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki tul'skoj oblasti (sbornik nauchnyh statej) [The law on cellular products: breakthrough or defeat? Non-medicinal medical technologies for the 25th

anniversary of higher medical education and science of the Tula region (collection of scientific articles)]. Tula. ООО “ТППО”; 2019. Russian.

9. Ivanov DV. Ishemicheskaja bolezn' serdca i kletochnye tehnologii [Ischemic heart disease and cellular technologies.]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009;16(2):177-8. Russian.

10. Ivanov DV. Kachestvo zhizni pri kardiomiopatiyah posle vozdejstvija stvolovyh kletok [Quality of life in cardiomyopathies after exposure to stem cells]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009;16(2);178-9. Russian.

11. Ivanov DV. Kletochnye tehnologii s fraktal'nyh pozicij (obzor materialov Tul'skoj nauchnoj shkoly). Nemedikamentoznye medicinskie tehnologii k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki tul'skoj oblasti (sbornik nauchnyh statej) [Cell technologies from fractal positions (review of materials of the Tula scientific school)]. Tula. ООО “ТППО”; 2019. Russian.

12. Ivanov DV. Nekotorye perspektivy razvitija kletochnyh tehnologij. V sbornike: perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki tul'skoj oblasti (sbornik trudov) [Some prospects for the development of cellular technologies. In the collection: perspectives of higher education science to the 25th anniversary of higher medical education and science of the Tula region]. Tula; 2016. Russian.

13. Ivanov DV, Lishhuk AN, Saburina IN, Kornienko AN, Hadarcev AA. Perspektivy razvitija kletochnyh tehnologij v klinicheskoj medicine [Prospects for the development of cell technologies in clinical medicine]. V sbornike: Medicina v XXI veke: tendencii i perspektivy IV Mezhdunarodnaja nauchnaja Internet-konferencija: materialy konferencii; 2015. Russian.

14. Ivanov DV, Chabanenko AV. Nekotorye voprosy zakonodatel'nogo regulirovanija kletochnyh tehnologij: rossijskij i zarubezhnyj opyt [Some issues of legislative regulation of cellular technologies: Russian and foreign experience]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;17(2):286-90. Russian.

15. Ivanov DV, Hadarcev AA, Hadarcev VA, Sedova OA, Mitjushkina OA. Klinicheskoe ispol'zovanie stvolovyh kletok [Clinical use of stem cells]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009;16(4):31-3. Russian.

16. Lishhuk AN, Sidiki AI, Faibushevich AG, Ivanov DV, Roshina EA. Primenenie autoperikarda v lechenii mitral'noj regurgitacii [Application of autopericardium in the treatment of mitral regurgitation]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2019;4:24-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16523. Russian.

17. Luk'janov AA, Karas'kov AM, Gorbatyh JuN. Blizhajshie i otdaljonnye rezul'taty operacii Rossa u pacientov pediatricheskoj gruppy [Immediate and long-term results of Ross surgery in pediatric patients]. Patologija krovoobrashhenija i kardiohirurgija. 2014;2:5-9. Russian.

18. Muratov RM, Babenko SI, Titov DA. Rezul'taty protezirovanija kornja aorty aortal'nymi i ljogochnymi autograftami pri infekcionnom jendokardite aortal'nogo klapana u detej [Results of prosthetics of the aortic root with aortic and pulmonary autographs in infectious aortic valve endocarditis in children]. Bjulleten' NCSSH im. A N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabojevanija». 2016;17(6):44. Russian.

19. Podzolkov VP, Samsonov VB, Chiaureli MR. Pokazanija i neposredstvennye rezul'taty reprotrezirovaniya aortal'nogo klapana pri vrozhdjonnyh porokah serdca. [Indications and immediate results of aortic valve reprotrethetics in congenital heart defects] Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2012;5:7-11. Russian.

20. Sidiki AI Lishhuk AN, Fajbushevich AG, Ivanov DV. Vozmozhnosti kardiohirurga po zamene mitral'nogo klapana. [Possibilities of a cardiac surgeon for mitral valve replacement] Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Jun 13];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-10.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094- 2019-16436.

21. Sidiki AI, Lishhuk AN, Faibushevich AG, Ivanov DV, Hadzhi Hussain M. Sravnenie perikardial'noj annuloplastiki i proteznoj annuloplastiki pri rekonstrukcii mitral'nogo klapana. [Comparison of pericardial annuloplasty and prosthetic annuloplasty in mitral valve reconstruction] Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2020 [cited 2020 Jan 24];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1- 4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16563.

22. Fursov BA. Biologicheskie protezy klapinov serdca. Lekcii po serdechno-sosudistoj hirurgii [Biological prosthetics of heart valves. Lectures on cardiovascular surgery]. Pod red. LA. Bokerija. Moscow; 2001. Russian.

23. Hadarcev AA, Ivanov DV, Naumova JeM, Hasaja DA. Jendometrial'nye stvolovye kletki menstrual'noj krovi i vozmozhnost' ih primenenija v zamestitel'noj terapii [Endometrial stem cells of menstrual blood and the possibility of their use in replacement therapy]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2006;16(3):147-51. Russian.

24. Cukerman GI, Bykova VA, Barabash LS. Otdaljonnye rezul'taty korrekcii mitral'nogo poroka aortal'nyh ksenobioprotezom [long-Term results of correction of mitral malformation by aortic xenobioprosthesis]. Vestnik hirurgii im. II. Grekova. 1984;1:9-17. Russian.

25. Shhigoleva EV. Jeksperimental'naja hirurgija Demihova VP. kak vklad v stanovlenie otechestvennoj i mirovoj transplantologii. Vestnik Soveta molodyh uchjonyh i specialistov Cheljabinskoj oblasti. 2018;4:20-5. Russian.
26. Agatiello C, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Babaliaros V, Nercolini D, Sebah L, Vochelet F, Tapiero S, Cribier A. Balloon aortic valvuloplasty in the adult. Immediate results and in-hospital complications in the latest series of 141 consecutive patients at the University Hospital of Rouen (2002–2005). [Experimental surgery Demikhova V. P. as a contribution to the development of national and world Transplantology] Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 2006;99(3):195-200.
27. Bach DS, Patel HJ, Koliass TJ, Deeb GM. Randomized comparison of exercise haemodynamics of freestyle, magna ease and trifecta bioprostheses after aortic valve replacement for severe aortic stenosis. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016;50(2);361-7.
28. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R, Lange R. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. J. Am. Coll. Cardiol. 2005;45(12):2054-60.
29. Christ M, Sharkova Y, Geldner G, Maisch B. Preoperative and perioperative care for patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery. Chest. 2005;128:2944-53.
30. Dudink EAMP, Erkiner Ö, Berg J, Nieuwlaat R, de Vos CB, Weijts B, Capucci A, Camm AJ, Breithardt G, Le Heuzey JY, Luermans JGLM, Crijns HJGM. The influence of progression of atrial fibrillation on quality of life: a report from the Euro Heart Survey. Europace. 2018;20(6):929-34.
31. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch and clinical outcomes: the evidence continues to accumulate. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006;131(5):952-5.
32. Duran CG. A method for placing a total homologous aortic valve in the subcoronary position. Lancet. 1962;2(7254):488-9.
33. Fontan F, Choussat A, Deville C, Doutremepuich C, Coupillaud J, Vosa C. Aortic valve homografts in the surgical treatment of complex cardiac malformations. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1984;87(5):649-57.
34. Gamieson WR, Germann E, Aupart MR, Neville PH, Marchand MA, Fradet GJ. 15-year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2006;14(3):200-5.
35. Gaudino M, Di Franco A, Ohmes LB, Weltert L, Lau C, Gambardella I, Salica A, Munjal M, Elsayed M, Girardi LN, De Paulis R.; Cornell International Consortium for Aortic Surgery (CICAS). Biological solutions to aortic root replacement: valve-sparing versus bioprosthetic conduit. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017;1(24):855-61. DOI: 10.1093/icvts/ivx010.
36. Goldbarg SH, Elmariam S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease J. Am. Coll. Cardiol. 2007;50(13):1205-13.
37. Gross RE, Hurwitt ES, Bill AJ, Peirce EC. Preliminary observations on the use of human arterial grafts in the treatment of certain cardiovascular defects. N. Engl. J. Med. 1948;239(16):578.
38. Ionescu MI, Tandon AP, Mary DA, Abid A. Heart valve replacement with the Ionescu-Shiley pericardial xenograft. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1977;73(1):31-42.
39. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, Macnab JS, Stanford E, Chan F, Janusz MT, Ling H, Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: Clinical performance over 20 years. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2005;130(4):994-1000.
40. Jamieson WR, Germann E, Aupart MR, Neville PH, Marchand MA, Fradet GJ. 15-year comparison of supraannular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2006;14(3):200-5.
41. Jamieson WR, Lemieux MD, Sullivan JA, Munro IA, Métras J, Cartier PC. Medtronic Intact porcine bioprosthesis experience to twelve years. Ann. Thorac. Surg. 2001;71(5):278-81.
42. Lichtenberg A, Cebotari S, Tudorache I, Sturz G, Winterhalter M, Hilfiker A, Haverich A. Flow-dependent re-endothelialization of tissue-engineered heart valves. J. Heart Valve Dis. 2006;15(2):287-93
43. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG; PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet. 2015.;385(9986):2477-484. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60308-7.
44. Manso PH, Amaral F, Júnior TJ, Jurca MC, Haddad J, Vicente WV, Sgarbieri RN, Carmona F. Outcomes of Patients After Arterial Switch Operation: 18 Years of Experience in a Single Medium-Volume Center. Pediatr Cardiol. 2015;36(8):1657-61. DOI: 10.1007/s00246-015-1213-6.
45. Mohammadi S, Kalavrouziotis D, Voisine P, Dumont E, Doyle D, Perron J, Dagenais F. Bioprosthetic valve durability after stentless aortic valve replacement: the effect of implantation technique. Ann Thorac Surg. 2014;97:2011-8. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.02.040.

46. Oudot J. Vascular grafting in thromboses of the aortic bifurcation. *Presse Med.* 1951;59(12):234-6.
47. Rathod RH, Jurgen B, Hamershock RA, Friedman KG, Marshall AC, Samnaliev M, Graham DA, Jenkins K, Lock J. Powell AJ. Impact of standardized clinical assessment and management plans on resource utilization and costs in children after the arterial switch operation. *Congenit Heart Dis.* 2017;12(6):768-76. DOI: 10.1111/chd.12508.
48. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve technique. *Br. J. Surg.* 1967;54(3):165-8.
49. Schnittman SR, Adams DH, Itagaki S, Toyoda N, Egorova NN, Chikwe J. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(2):539-47.
50. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati , Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006;113(6):842-50.

Библиографическая ссылка:

Хавандеев М.Л., Лищук А.Н., Колтунов А.Н., Карпенко И.Г., Иванов Д.В. Современные возможности биопротезирования клапанов сердца (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-4.pdf> (дата обращения: 20.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16628. *

Bibliographic reference:

Khavandeev ML, Lischuk AN, Koltunov AN, Karpenko IG, Ivanov DV. Sovremennye vozmozhnosti bioprotezirovaniya klapafov serdca (obzor literatury) [Modern possibilities to heart valve bioprosthetics (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Apr 20];2 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16628.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/e2020-1.pdf>

ПАНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВНУТРИСЕМЕЙНЫХ ОТНОШЕНИЯХ,
КАК ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
(обзор литературы)

Н.В. ГОЛУБЕВА*, Д.В. ИВАНОВ**, М.С. ТРОИЦКИЙ**

* *Общероссийская профессиональная психотерапевтическая лига, 1
ул. Арбат, д. 20, г. Москва, 19002, Россия, e-mail: lex2007905@rambler.ru*

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

Аннотация. В оригинальной статье проведён анализ влияния на внутрисемейные отношения ситуации, сложившейся со вспышкой острых респираторных заболеваний, вызванных новым видом вируса из семейства коронавирусов. Рассмотрены эпидемиологические аспекты распространения заболеваний по странам мира и России в частности. Описаны основные клинические проявления данной болезни и осложнения, возникающие при тяжёлом развитии болезни. Акцентировано внимание на эффектах от массивной информационной нагрузки, принудительной изоляции населения РФ и результатах воздействия на семейные отношения. Отмечено, что уровень семейного насилия, конфликтности вырос на порядки во время так называемого периода самоизоляции. Изученные основы резких изменений в межличностных семейных отношениях позволяют сделать выводы, на основании которых вырабатывается логический алгоритм действия для профилактических мероприятий по предупреждению повторения семейного насилия и конфликтных ситуаций в семье во время возможных вспышек инфекционных заболеваний. Отсутствие достоверной информации, последовательной разъяснительной работы от уполномоченных структур органов государственного управления, резкие ограничения в привычном образе жизни, всё это крайне негативно влияет на симпато-адреналовую систему и функционирование нервной системы индивидуума, приводя порой к необратимым последствиям на уровне первичной ячейки общества с выраженными отдалёнными негативными результатами.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, межличностные отношения, семейные отношения, панические расстройства

PANIC DISORDERS IN FAMILY RELATIONS AS CONSEQUENCES
OF THE CORONAVIRUS EFFECTS (literature review)

N.V. GOLUBEVA*, D.V. IVANOV**, M.S. TROITSKY**

* *All-Russian Public Organization "Professional Psychotherapists League",
Arbat Str., 20, Moscow, 119002, Russia, e-mail: lex2007905@rambler.ru*

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

Abstract. The original article presents the results of an analysis of the impact of the situation with the outbreak of acute respiratory diseases caused by a new type of coronavirus on family relations. The authors examined the epidemiological aspects of the spread of diseases throughout the world and Russia in particular, they described the main clinical manifestations of this disease and the complications arising from its severe development. The attention is focused on the effects of a massive information load, forced isolation of the population of the Russian Federation and the results of the impact on family relations. The level of domestic violence, conflict increased by an order during the so-called period of self-isolation. The authors studied the foundations of dramatic changes in interpersonal family relationships. Based on the authors' conclusions, a logical algorithm of action is developed for preventive measures to prevent the recurrence of family violence and conflict situations in the family during possible outbreaks of infectious diseases. The lack of reliable information, consistent explanatory work from the authorized governmental structures, sharp restrictions in the usual way of life, all this extremely negatively affects the sympatho-adrenal system and the functioning of the individual's nervous system, sometimes leading to irreversible consequences at the family as primary level of society with pronounced long-term negative results.

Keywords: coronavirus infection, interpersonal relationships, family relationships, panic disorders

Целью обзора была оценка влияния вспышки острой респираторной инфекции, вызванной разновидностью коронавируса на семейные отношения. В исследование включен анализ сведений, полученных из сети интернет и материалов научных медицинских баз *e-library*, *PubMed* и др.

По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention*), в Соединённых Штатах с 2010 по 2017 год инфекция вирусом гриппа привела от 9,2 млн. до 35,6 млн. случаев заболеваний и от 140 000 до 710 000 случаев госпитализации. В обычный год от 3 до 5 миллионов случаев тяжёлых заболеваний в мире бывают вызваны сезонной инфекцией вирусом гриппа. Вирусы гриппа *A* и *B* вызывают сезонные эпидемические инфекции, приводящие к 500 000 смертей ежегодно во всем мире, причём последние рассчитанные оценки составляют 291 243-645 832 случая смерти в год в период 1999-2015 годов. Смертность от сезонного вируса гриппа в Соединённых Штатах колеблется от 5000 до 52 000 человек в год, в зависимости от года [21].

Начало 2020 года ознаменовалось стремительным распространением новой коронавирусной инфекции *COVID-19* в Азии, Америке, Европе и активным заносом возбудителя заболевания на территорию Российской Федерации. Считается, что первая вспышка *COVID-19* произошла в декабре 2019 года в Китайской Народной Республике с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – *SARS-CoV-2*. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. дала официальное название новому инфекционному заболеванию – *COVID-19* («*Coronavirus disease 2019*»).

Коронавирусы представляют собой семейство вирусов диаметром 80-229 нм, включающее около 37 видов возбудителей в двух подсемействах, которые поражают человека, кошек, птиц, собак, крупный рогатый скот и свиней. Впервые вирус был выделен в 1965 г. у пациента с острым ринитом. У человека известно четыре типа коронавируса: *229E*, *OC43*, *NL63*, *HKU1*, которые часто ассоциируются с лёгкой инфекцией верхних дыхательных путей. Известен также серотип *SARS-CoV* (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром, и *MERS-CoV* (*Middle East Respiratory Syndrome*), вызвавший респираторный синдром на Ближнем Востоке. В настоящее время считается, что коронавирусы обуславливают от 3 до 20% всех случаев *острой респираторной вирусной инфекции* (ОРВИ) и проявляются, по большей части, поражением верхних дыхательных путей. В последнее время отмечены коронавирусные гастроэнтериты, что существенно меняет представление о тропности этих вирусов [13]. На момент подготовки материала к статье, проведенный сравнительный анализ летальности от вирусных инфекций показал, что сезонный (обычный) грипп приводит к смертности 0,01%, у пожилых до 2%, *SARS-CoV* (тяжелый острый респираторный синдром 2003 года) – 10%, *MERS-CoV* (ближневосточный респираторный синдром 2012 года) – 34%, «свиной» грипп 2009-2010 годов – 0,02%, новая вспышка *SARS-CoV-2* (уханьский коронавирус) – 2%-3,5%.

Из клинических особенностей необходимо выделить следующие параметры. Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток, в среднем 5 дней. Для *COVID-19* в разгаре заболевания характерно наличие клинических синдромов острой респираторной вирусной инфекции:

- лихорадка (>90%) различной степени выраженности (отсутствие лихорадки не исключает *COVID-19*);
- проявления общей инфекционной интоксикации (слабость, ломота в мышцах, снижение аппетита, нарушение сна);
- респираторная симптоматика: першение и сухость в горле, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80 % случаев;

При поражении нижних отделов респираторного тракта появляются: одышка при физической нагрузке (ходьбе) или в покое (55%); ощущение нехватки воздуха, затрудненности вдоха, заложенности в грудной клетке (>20%)[9].

На момент написания статьи (2-ая декада апреля) в России было подтверждено около 28 000 заболевших *COVID-19*, умерших менее 240 человек, что составляло 0,83%, за период с начала вспышки с конца января 2020 года (2,5 месяца). Самое большое количество заболевших было зафиксировано в Москве – около 16 500 человек [10]. За этот же период гриппа и ОРВИ по России было зафиксировано около 12 млн. новых случаев [11]. Известны базовые понятия из эпидемиологии. *Эпидемия* – категория интенсивности эпидемического процесса, характеризующаяся уровнем заболеваемости определенной инфекционной болезнью, значительно превышающим обычно регистрируемый на данной территории за аналогичный период. В обиходе универсальным эпидемическим порогом считается заболевание 5% жителей территории, или, иногда, 5% какой-либо социальной группы. Однако многие медицинские ведомства рассчитывают собственные эпидемические пороги для обычных заболеваний, исходя из среднестатистического уровня этого заболевания в течение многих лет. Такие эпидемические пороги могут быть равны, например, 1%. *Пандемия* – (*pandemia*; греч. *pandemos* всеобщий, всенародный) категория интенсивности эпидемического процесса, характеризующаяся массовым распространением инфекционной болезни, когда ею охвачено население страны, нескольких стран или континентов.

Несмотря на отсутствие эпидемического порога по заболеваемости, 5 марта 2020 года вводятся по г. Москве меры, которые отчасти напоминают карантинные, при этом не вводится карантин и не вводится режим чрезвычайной ситуации [14]. Появляется новый термин «режим самоизоляции».

По оценкам экспертов, сейчас в режиме самоизоляции и карантине находится 3,38 миллиарда человек – 43% населения Земли. Самоизоляция, карантин, пандемия – это конечно вынужденные меры, но они значительно ухудшают условия и привычный образ жизни. В сложившейся ситуации для человека естественны реакции утраты по известной модели доктора Элизабет Кюблер-Росс (*отрицание, злость, торг, депрессия, принятие*): нам становятся недоступными – прежний уровень жизни, свобода перемещений, иллюзия безопасности вокруг [6]. Мы проходим через стадию *отрицания* – «все не так плохо, как они говорят», так же возникает *злость* на «истериков и паникёров», или на тех, кто отрицает угрозу, на систему здравоохранения. *Торг* выражается в том, как мы договариваемся с собой – в магазин буду выходить в маске, изолируюсь дома, в гости ходить не буду и гостей приглашать не буду. В такой ситуации эмоциональное состояние людей очень уязвимо, в изоляции человек может столкнуться со спектром разных эмоций – страх и тревога, агрессия. Страх и тревога за здоровье своё и близких, за будущее – что будет, когда карантин закончится. Люди находятся в стрессе, и нет возможности справиться привычными способами (спортзал, прогулки, поход в кино, театр). Все столкнулись с такими экзистенциальными данностями, как одиночество, неопределённость, неуверенность в завтрашнем дне, и это рождает ещё большую тревогу и страх, которые потенцируются нелогичными и непоследовательными действиями государственных управленческих структур, поступлением противоречивых сведений из *средств массовой информации* (СМИ).

Самоизоляция, карантин, экономическая ситуация, невозможность работать, ухудшение финансовых условий, постоянные сообщения о заболевании и заболевших в СМИ – это все провоцирует кризисную ситуацию в межличностных отношениях, так как повышается уровень страха, тревожности, которые сопровождаются раздражением, конфликтами, растерянностью и непониманием. Хочется отметить, что весь мир оказался в очень травмирующей ситуации, по сути, все люди испытывают психоэмоциональную травму, которая вызывает у человека мощнейший психологический кризис, последствия которого могут тянуться годами. У многих людей наблюдается состояние близкое к панике. Паника считается это особым *психическим состоянием* (ПС) человека или группы людей, имеющих преувеличенный страх, неадекватные поведенческие реакции, утрату способности к критическому мышлению и трезвой оценке обстоятельств на фоне смятения чувств. Слово «паника» происходит от имени Пана, греческого бога пастухов. Пастухи часто наблюдали, что от самой незначительной причины, особенно ночью, стада овец или коз, полностью выйдя из-под контроля, одно за другим бросались в воду, огонь или прыгали в пропасть. ПС является многосторонним целостным процессом, в который включаются когнитивные, эмоциональные, мотивационно-поведенческие, активационные компоненты. ПС отражает работу психики и личностной деятельности человека за определённый отрезок времени. Паника, как состояние, может возникать у здоровых лиц под воздействием внешних обстоятельств, таких как боевые действия, террористические акты или чрезвычайные ситуации. Классификация паники предполагает разделение на два основных типа (после непосредственного экстремального воздействия и длительного пребывания в дезадаптации), а также по масштабу, длительности и глубине охвата личности. При этом состояние паники входит в структуру такого нервно-психического заболевания, как *паническое расстройство* (ПР) (F41.0 по МКБ10). Расстройство протекает приступообразно, когда непосредственно состояния паники («панические атаки») сменяются относительно спокойным фоновым состоянием или «межприступным периодом». Часто повторяющиеся приступы могут приводить к вторичным депрессивным реакциям, агорафобии, личностным расстройствам и другим осложнениям [15].

В ситуации изоляции все члены семьи вынуждены находиться на одной территории и даже в дружной, любящей семье (их в России всего 8%) [18] могут возникать конфликты, так как нарушается привычный ритм жизни – невозможность выходить из дома – (работа, детский сад, школа, встреча с друзьями, развлечения), а семья – это совокупность людей, объединённых выполнением репродуктивной функции, проживающих на одной территории, занятых ведением общего хозяйства, имеющих родственные отношения и особые иные, формально установленные государственной администрацией связи (в частности, опекуна, усыновления и т.д.), а так же объединённых комплексом «взаимоотношений», складывающихся в процессе совместной деятельности по удовлетворению потребностей семьи [7]. Получается, что *семья* – это всё-таки совместная деятельность по удовлетворению *потребностей семьи*, а в сложившихся условиях многие из этих потребностей невозможно удовлетворить.

В период «самоизоляции» между членами семьи повышается уровень тревожности, который сопровождается конфликтами, непониманием, раздражением, проявлением агрессии, и, как следствием, возникновением кризисной ситуации. Можно прогнозировать, что «самоизоляция» в этих случаях приведет или к пересмотру отношений, или к их распаду. «Изоляция семьи» в условиях неопределённости усиливает потенциал агрессивности и деструктивности.

Кризисы в межличностных отношениях сопровождаются психоэмоциональными и соматическими расстройствами членов семьи, и как следствие усиливается проявление агрессии. При режиме «самоизоляции» из-за вспышки коронавирусной инфекции количество фактов семейно-бытового насилия увеличивается. Об этом заявила специальный докладчик ООН по вопросам насилия в отношении женщин Дубравка Симонович. В ряде стран (Франция, Китай, Турция) полиция уже рапортует о значительном росте фактов насилия в семье. В России подобная статистика властями, к сожалению, не сообщается.

Службы спасения в Европе и Азии фиксируют резкий рост числа обращений на горячие линии от жертв издевательств со стороны супругов и самих актов проявления агрессии – во Франции на 30%, а в Китае – в три раза [20]. Между тем, в кризисные центры России стали поступать сообщения о домашнем насилии после введения «режима самоизоляции». По данным ООН, каждая третья женщина в мире сталкивается с физическим или сексуальным насилием, что выводит это преступление в ряд самых частых, но наименее задокументированных нарушений прав человека. И карантин, и режим обязательной «самоизоляции», действующие сейчас в большом числе стран планеты, лишь усугубляет эту проблему.

История военных конфликтов каждый раз доказывает, что насилие против женщин, ограниченных в свободе передвижения, в таких стрессовых условиях неизменно набирает обороты. Условия, в которых население огромного числа стран оказалось сейчас, стал для многих женщин, запертых в домах с агрессивными партнерами, новым испытанием, а зачастую и борьбой за выживание, не столько из-за вируса, сколько из-за домашнего насилия. В России традиционно в семьях страдают от насилия женщины [12].

Первой ласточкой, подтвердивший печальный тренд, стал Китай. В феврале полиция провинции Хубэй, бывшей эпицентром заболевания и целиком отправленной сидеть по домам, сообщила о трехкратном увеличении случаев домашнего насилия по сравнению с прошлым годом – с 47 до 162. И, увы, в этом нет никакой «китайской специфики». В ушедшей в самоизоляцию с 17 марта Франции, где избиениям и насилию со стороны нынешних и бывших партнеров ежегодно подвергаются около 219 тыс. женщин, число случаев домашней агрессии за последние недели увеличилось на 30%, признал на днях глава МВД Пятой республики Кристоф Кастанер [16]. В Париже эта печальная статистика подросла сразу на 36%. Недалеко ушла и Испания, совсем недавно ужесточившая наказание как за изнасилования, так и за другие проявления недостойного поведения в семьях. 19 марта была зафиксирована первая официальная жертва карантина – в Валенсии муж убил жену прямо на глазах у детей спустя всего пять дней после начала режима вынужденной изоляции [16].

В ООН проблему «домашнего насилия» признали общемировой. «В последние недели по мере усиления экономического и социального давления и страха мы становимся свидетелями ужасающей глобальной вспышки насилия в семье», – заявил 5 апреля Генсек ООН Антониу Гутерреш [17]. Международная организация призвала правительства всех стран включить в национальные планы борьбы с коронавирусом положения о предотвращении насилия в отношении женщин и возмещении ущерба, причиненного в результате такого насилия. Гутерреш заявил о необходимости увеличить господдержку профильным некоммерческим организациям и работающим в онлайн-режиме службам поддержки, установить аварийные системы сообщения об угрозе в аптеках и продуктовых магазинах, а также приравнять приюты к объектам жизнеобеспечения.

Глава одной из благотворительной организации отмечает: основной механизм абьюзивных взаимоотношений (*Абьюзивные отношения – отношения, в которых партнёр нарушает личные границы другого человека, унижает, допускает жестокость в общении и действиях с целью подавления воли жертвы*) – это установление тотального контроля обидчика над жертвой, что легко достигается в условиях карантина и «самоизоляции».

Дело в том, что межличностное насилие в таких отношениях работает циклично: первая фаза – это период нарастания напряжения, затем идёт перемирие, а потом вновь возникает агрессия. При этом каждый раз «спокойная» фаза становится короче, а насильственные действия – серьезнее.

Девять российских общественных организаций, помогающих жертвам семейно-бытового насилия, 2 апреля обратились к премьер-министру России Михаилу Мишустину и главам регионов с просьбой принять срочные меры для защиты пострадавших от домашнего насилия в «режиме самоизоляции». Об этом журналу «Снобу» сообщили в правозащитной организации «Зона права» [19]. Письмо подписали – «Зона права», Консорциум женских неправительственных объединений, центр «Насилию – нет», центр «Сестры», Центр против насилия в отношении женщин «АННА», проект «Правовая инициатива», женский кризисный центр «Китеж», Сеть взаимопомощи «ТыНеОдна», а также РОО «Кризисный центр для женщин».

В России, которая на этой неделе ужесточила «режим самоизоляции», также прогнозируется увеличение числа звонков в кризисные службы. Между тем, в полиции приостановлен личный приём граждан, теперь обратиться за помощью можно только по телефону, через электронную почту или почту России.

Длительное нахождение в условиях «самоизоляции», усиливающееся ростом домашнего насилия, постоянное поступление негативных новостей из СМИ – эти факторы значительно повышают нагрузку на симпатoadреналовую систему. При этом увеличивается уровень катаболических гормонов, что приводит к увеличению в крови глюкозы, снижению синтеза белка, в совокупности уменьшая протекторные

свойства иммунокомпетентных клеток. На фоне выраженной гиподинамии, изменения вязкостных характеристик крови ведет к нарушению гомеостаза, перфузии и функционирования органов и систем [2]. Невозможность своевременно получить квалифицированную медицинскую и психологическую помощь через незначительный промежуток времени приведет к резкому росту не только соматических, но и психических заболеваний, что вызовет повышенную нагрузку на все звенья медицинской помощи для проведения различных восстановительных методик [1, 3-5, 8]. Увеличение распад семей на фоне негативной экономической ситуации даёт основание на пессимистичные прогнозы по коррекции роста заболеваемости и смертности в РФ.

Выводы:

1. Постоянное воздействие из всех средств массовой информации о вирусной инфекции, не относящейся к особо опасным инфекциям, оказывает крайне негативное воздействие на функционирование симпатoadренальной системы, приводя индивидуума к тревожному, беспокойному состоянию, близкому к паническому, а также усилению хаотичных, непоследовательных действий и нелогичных поступков, приводящих к нагнетанию неблагоприятной обстановки в социуме.

2. Кардинальное изменение повседневного образа жизни, «дистанционная» работа, принудительная изоляция в условиях квартир, угроза штрафных санкций при нарушениях режима, эти и другие факторы приводят к всплеску семейного насилия, усилению конфликтности и нарастанию социальной депрессии.

3. Для предотвращения, при возможных повторных вспышках инфекционных заболеваний, массовых негативных воздействий на индивидуума в социуме, на семейные пары и семьи – необходима последовательная, методичная информационная работа с разъяснениями от уполномоченных государственных структур о необходимости выполнения определенных действий, что позволит избежать отдаленных, крайне негативных последствий на функционирование как индивидуума, так и семьи в целом.

Литература

1. Беляева Е.А., Зилов В.Г., Иванов Д.В. Некоторые технологии восстановительной медицины в исследованиях тульских учёных (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 1. Публикация 8-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-7.pdf> (дата обращения: 15.03.2017). DOI: 10.12737/25105.

2. Еськов В.В., Хадарцева К.А., Филатова О.Е., Иванов Д.В. Гомеостаз, как постоянство непостоянного (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-8.pdf> (дата обращения: 23.08.2018).

3. Иванов Д.В. Некоторые перспективы развития клеточных технологий. В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 155-158.

4. Иванов Д.В., Митюшкина О.А., Седова О.А., Троицкий М.С. Клеточные технологии – в саногенезе и патогенезе // Клиническая медицина и фармакология. 2016. Т. 2, № 2. С. 20-25.

5. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине. Монография. Тула, 2011. С. 180.

6. Кюблер-Росс Э. О смерти и умирании. Москва, 2001. С. 117

7. Лаврова Н.М., Лавров В.В. Функциональный ресурс семьи // Психотерапия. 2007. № 1. С. 14-20.

8. Лишук А.Н., Хромушин В.А., Честнова Т.В., Жеребцова В.А., Наумова Э.М. Клеточные технологии в восстановительно-реабилитационных мероприятиях (обзор научных работ Тульской научной школы) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24, № 4. С. 261–268.

9. Методические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (сovid-19) ГВМУ МО РФ. Москва, 2020. С. 44

10. Официальный сайт министерства здравоохранения России. URL: <https://covid19.rosminzdrav.ru>

11. Официальный сайт ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева МЗ РФ.

12. Официальный сайт федеральной службы государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/folder/13807>

13. Смирнов В.С., Зарубаев В.В., Петленко С.В. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ. Монография. СПб., Гиппократ, 2020. С. 336.

14. Указ мэра Москвы от 5 марта 2020 года № 12-УМ "О введении режима повышенной готовности"

15. Федоряка Д.А., Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А. Исследование тревоги и внутриличностных страхов у лиц с паническим расстройством при воздействии методом формирования и активации артифициальных стабильных функциональных связей // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 1. С. 77–84. DOI: 10.25016/2541-7487-2020-0-1-77-84

16. Электронный ресурс: В России ожидается всплеск семейного насилия. URL: <https://news.rambler.ru/other/43941040-v-rossii-ozhidaetsya-vsplesk-semeynogo-nasiliya>
17. Электронный ресурс: ООН: из-за карантина в мире произошла вспышка домашнего насилия Об этом сообщает "Рамблер": URL: https://news.rambler.ru/other/43961351/?utm_content=news_media&utm_medium=read_more&utm_source=copylinkhttps://news.rambler.ru/other/43961351-oon-iz-za-karantina-v-mire-proizoshla-vspyshka-domashnego-nasiliya
18. Электронный ресурс: какой процент в России неблагополучных семей: URL: <https://lawgrupp.ru/brachnyj-dogovor/kakoj-protsent-v-rossii-neblagopolochnyh-semej>
19. Электронный ресурс: Девять НКО попросили правительство России принять экстренные меры по борьбе с домашним насилием при самоизоляции: URL: <https://snob.ru/society/devyat-nko-poprosili-pravitelstvo-rossii-prinyat-ekstrennye-mery-po-borbe-s-domashnim-nasiliem-pri-samoizolyacii>
20. Электронный ресурс: Lockdowns around the world bring rise in domestic violence: URL: <https://www.theguardian.com/society/2020/mar/28/lockdowns-world-rise-domestic-violence>
21. Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P.C., Palese P., Shaw M.L., Treanor J., Webster R.G., Garcia-Sastre A. Influenza // Nat Rev Dis Primers. 2018. V.28, №4. P. 1–3.

References

1. Beljaeva EA, Zilov VG, Ivanov DV. Nekotorye tehnologii vosstanovitel'noj mediciny v issledovanijah tul'skih uchjonyh (obzor literatury) [Some technologies of restorative medicine in the research of Tula scientists (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Mar 15];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-7.pdf>. DOI: 10.12737/25105.
2. Es'kov VV, Hadarceva KA, Filatova OE, Ivanov DV. Gomeostaz, kak postojanstvo nepostojannogo (obzor literatury) [Homeostasis as constancy of inconstant (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Aug 23];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/2-8.pdf>.
3. Ivanov DV. Nekotorye perspektivy razvitiya kletochnyh tehnologij. V sbornike: Perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov) [Some prospects for the development of cellular technology. In the collection: Prospects of university science for the 25th anniversary of university medical education and science of the Tula region (collection of works)]. Tula; 2016. Russian.
4. Ivanov DV, Mitjushkina OA, Sedova OA, Troickij MS. Kletochnye tehnologii – v sanogeneze i patogeneze [Cellular technologies - in sanogenesis and pathogenesis]. Klinicheskaja medicina i farmakologija. 2016;2(2):20-5. Russian.
5. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'noj medicine. Monografija. [Cell technology in reconstructive medicine. Monograph] Tula; 2011. Russian.
6. Kjubler-Ross Je. O smerti i umiranii [On death and dying]. Moscow; 2001. Russian.
7. Lavrova NM, Lavrov VV. Funkcional'nyj resurs sem'i [The functional resource of the family]. Psihoterapija. 2007;1:14-20. Russian.
8. Lishhuk AN, Hromushin VA, Chestnova TV, Zherebcova VA, Naumova JeM. Kletochnye tehnologii v vosstanovitel'no-reabilitacionnyh meroprijatijah (obzor nauchnyh rabot Tul'skoj nauchnoj shkoly). [Cellular technologies in rehabilitation and rehabilitation measures (review of scientific works of the Tula Scientific School)] Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2017;24(4):261-8. Russian.
9. Metodicheskie rekomendacii. Diagnostika, lechenie i profilaktika novoi koronavirusnoj infekcii (covid-19) GVMU MO RF. [Methodical recommendations. Diagnosis, treatment and prevention of a new coronavirus infection (covid-19) of the Main Military Medical University of the Russian Federation] Moscow; 2020. Russian.
10. Oficial'nyj sajt ministerstva zdravoohraneniya Rossii [The official website of the Ministry of Health of Russia]. Russian. Available from: <https://covid19.rosminzdrav.ru>
11. Oficial'nyj sajt FGBU Nauchno-issledovatel'skij institut grippa imeni A.A. Smorodinceva MZ RF. [The official website of the Federal State Budget Institution A.A. Smorodintsev Ministry of Health of the Russian Federation] Russian.
12. Oficial'nyj sajt federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki. [The official website of the Federal State Statistics Service] Russian. Available from: <https://www.gks.ru/folder/13807>
13. Smirnov VS, Zarubaev VV, Petlenko SV. Biologija vzbuditelej i kontrol' grippa i ORVI. [Pathology biology and control of influenza and SARS. Monograph] Monografija. Sankt-Peterburg: Gippokrat; 2020. Russian.
14. Ukaz mjera Moskvy ot 5 marta 2020 goda № 12-UM "O vvedenii rezhima povyshennoj gotovnosti" [Decree of the Mayor of Moscow dated March 5, 2020 No. 12-UM "On the introduction of high alert"]. Russian.

15. Fedorjaka DA, Reznikova TN, Seliverstova NA. Issledovanie trevogi i vnutrichnostnyh strahov u lic s panicheskim rasstrojstvom pri vozdejstvii metodom formirovanija i aktivacii artificial'nyh stabil'nyh funkcional'nyh svyazej [The study of anxiety and intrapersonal fears in people with panic disorder when exposed to the method of formation and activation of artifactual stable functional connections]. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2020;1:77–84. DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-1-77-84. Russian.

16. Jelektronnyj resurs: V Rossii ozhidaetsja vsplesk semejnogo nasilija [In Russia, an outbreak of domestic violence is expected]. Russian. Available from: <https://news.rambler.ru/other/43941040-v-rossii-ozhidaetsya-vsplesk-semejnogo-nasilija>

17. Jelektronnyj resurs: OON: iz-za karantina v mire proizoshla vspyshka domashnego nasilija Ob jetom soobshhaet "Rambler": [an outbreak of domestic violence has occurred in the world due to quarantine. This is reported by Rambler] Russian. Available from: https://news.rambler.ru/other/43961351/?utm_content=news_media&utm_medium=read_more&utm_source=copylinkhttps://news.rambler.ru/other/43961351-oon-iz-za-karantina-v-mire-proizoshla-vspyshka-domashnego-nasilija

18. Jelektronnyj resurs: kakoj procent v Rossii neblagopoluchnyh semej [Electronic resource: what percentage of dysfunctional families in Russia]: Russian. Available from: <https://lawgrupp.ru/brachnyj-dogovor/kakoj-protsent-v-rossii-neblagopouchnyh-semej>

19. Jelektronnyj resurs: Devjat' NKO poprosili pravitel'stvo Rossii prinjat' jekstrennye mery po bor'be s domashnim nasiliem pri samoizoljacii [Nine NGOs asked the Russian government to take urgent measures to combat domestic violence in self-isolation]: Russian. Available from: <https://snob.ru/society/devyat-nko-poprosili-pravitel'stvo-rossii-prinyat-ekstrennye-mery-po-borbe-s-domashnim-nasilijem-pri-samoizoljacii>

20. Jelektronnyj resurs: Lockdowns around the world bring rise in domestic violence [Lockdowns around the world bring rise in domestic violence]: Russian. Available from: <https://www.theguardian.com/society/2020/mar/28/lockdowns-world-rise-domestic-violence>

21. Krammer F, Smith GJD, Fouchier R, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. Nat Rev Dis Primers. 2018;28(4):1-3.

Библиографическая ссылка:

Голубева Н.В., Иванов Д.В., Троицкий М.С. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях, как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-5.pdf> (дата обращения: 24.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16629. *

Bibliographic reference:

Golubeva NV, Ivanov DV, Troitsky MS. Panicheskie rasstrojstva vo vnutrisemejnyh otnoshenijah, kak posledstviya vozdejstvija koronavirusnoj infekcii (obzor literatury) [Panic disorders in family relations as consequences of the coronavirus effects (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 24];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16629.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

ОЦЕНКА СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ПНЕВМОНИИ

В.А. ХРОМУШИН*, А.А. ХАДАРЦЕВ*, А.Г. ЛАСТОВЕЦКИЙ**

*Тулский государственный университет, пр-т Ленина, д. 92, г. Тула, 300028, Россия,
e-mail: vik@khromushin.com

**Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения,
ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия

Аннотация. Детальный анализ смертности от COVID-19 требует детального анализа предшествующего периода. **Целью исследования** является оценка смертности от пневмонии на примере Тульской области. В качестве анализируемой информации были использованы данные регистра смертности MedSS населения Тульской области на 2007-2019 годы. С помощью программы расчета средней продолжительности жизни LeamedSS были построены: графики случаи пневмонии за 2019 г. по каждому кварталу, динамика средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2019 по каждому кварталу, динамика средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2007-2019 годы, динамика не дожития до 60 лет населения Тульской области в 2007-2019 годы. По результатам анализа графиков сделаны выводы: вспышки увеличения смертности населения Тульской области с первоначальной причиной смерти J12 – J18.9 не было, средняя продолжительность жизни населения Тульской области с первоначальной причиной смерти J12 – J18.9 существенно не меняется и за последние 5 лет находится в пределах 60,8-63,0 лет, наблюдалось снижение процента не дожития до 60 лет населения Тульской области с первоначальной причиной смерти J12 – J18.9.

Ключевые слова: средняя продолжительность жизни, регистр смертности, пневмония.

ASSESSMENT OF MORTALITY FROM PNEUMONIA OF POPULATION OF THE TULA REGION

V.A. KHROMUSHIN*, A.A. KHADARTSEV*, A.G. LASTOVETSKY**

*Tula State University, Lenin Avenue, 92, Tula, 300028, Russia,

**Central Research Institute of Organization and Informatization of Health,
Dobrolyubov Str., 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract. A detailed analysis of mortality from COVID-19 requires a detailed analysis of the previous period. The research purpose aim is to assess the mortality from pneumonia on the example of the Tula region. The authors analyzed the data of the MedSS mortality register of the population of the Tula region for 2007 - 2019. Using the LeamedSS average life expectancy calculation program, the graphs of cases of pneumonia for 2019 for each quarter, the dynamics of the average life expectancy of the population of the Tula region in 2019 for each quarter, the dynamics of the average life expectancy of the population of the Tula region in 2007 - 2019, the dynamics of not living up to 60 years of the population of the Tula region in 2007 - 2019 were constructed. It was established that there was no outbreak of an increase in mortality in the population of the Tula region with the initial cause of death J12 - J18.9; the average life expectancy of the population of the Tula region with the initial cause of death J12 - J18.9 does not change significantly, over the past 5 years it is in the range of 60.8-63.0 years. There was a decrease in the percentage of under-60s living in the Tula region with the original cause of death J12 - J18.9.

Keywords: average life expectancy, mortality register, pneumonia.

Введение. Ситуация, сложившаяся в мире с COVID-19, требует детального анализа, начинать который придется с оценки состояния предшествующего периода со смертностью с первоначальной причиной смерти – пневмония J12 – J18.9 [4, 5]. Для такого анализа необходимо иметь регистр смертности, который здравоохранение Тульской области создало в рамках международного проекта и много лет наполняет данными, использует для анализа, считая данное направление весьма важным [1-4]. В этот регистр заложены методы, позволяющие получать достоверные данные о первоначальной причине смерти [6].

Цель исследования – оценить предшествующий COVID-19 период времени в части смертности населения от пневмонии на примере Тульской области.

Материалы и методы исследования. В качестве анализируемой информации были использованы данные регистра смертности населения Тульской области на 2007-2019 годы (339967 случая). При этом были использованы следующее программное обеспечение:

- регистр смертности *MedSS* [1];
- программа расчета средней продолжительности жизни *LeaMedSS* (учитывает только случаи смерти лиц постоянно проживавших на территории Тульской области) [7];
- *Excel 2007* (для построения графиков, линий тренда, включая их уравнения и указанием точности аппроксимации).

Результаты и их обсуждение. Используя указанные данные и программное обеспечение, были построены графики:

- случаи пневмонии за 2019г по каждому кварталу [1];
- динамика средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2019 по каждому кварталу [2];
- динамика средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2007-2019 годы [3, 5, 7];
- динамика не дожития до 60 лет населения Тульской области в 2007-2019 годы [4, 6, 8].

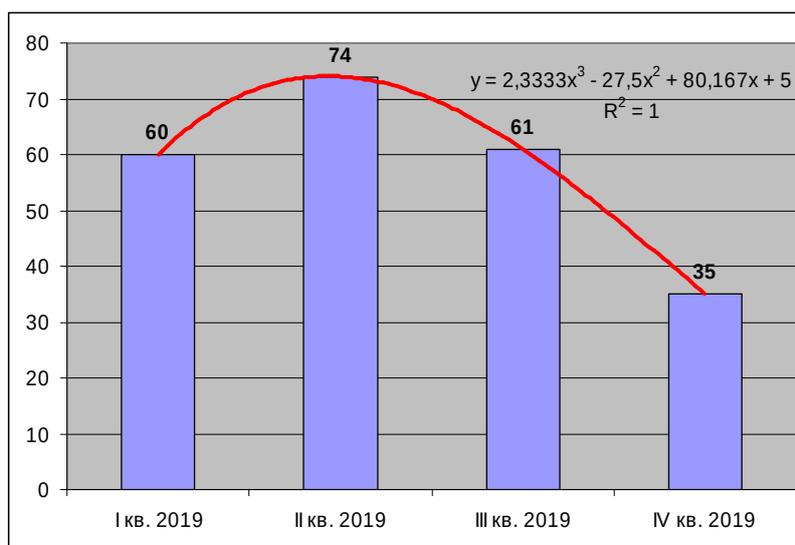


Рис. 1. Динамика случаев смертности населения Тульской области в 2019 году с первоначальной причиной смерти J12 – J18.9

Из представленного рис.1 видно, что в 3 и 4 кварталах 2019 года в Тульской области не наблюдалось повышенной смертности от пневмонии. Более того, в 4 кв. наблюдалось заметное снижение числа этих случаев. Достаточно гладкая линия тренда с предельно высокой точностью аппроксимации свидетельствует о правдивости представленной уравнением закономерности.

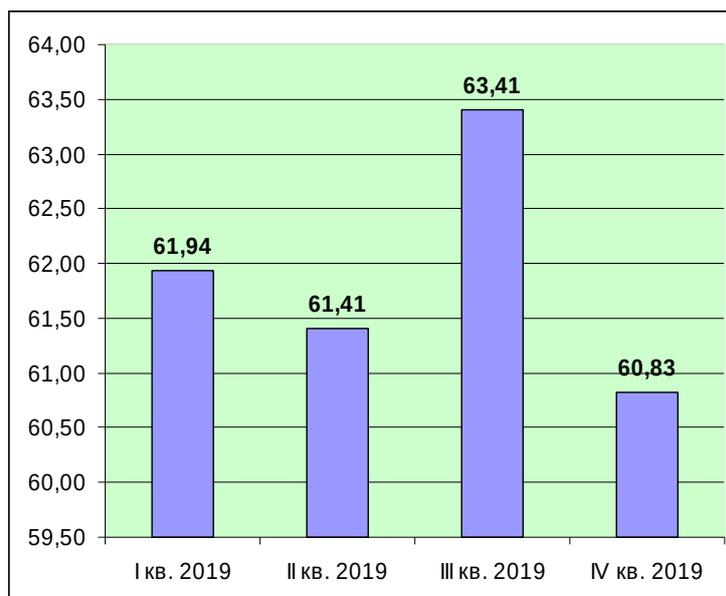


Рис. 2. Динамика средней продолжительности жизни населения Тульской области в 2019 году с первоначальной причиной смерти J12 – J18.9

Расчет средней продолжительности жизни по кварталам 2019 года в Тульской области (рис. 2) показал не сильные колебания от 60,83 до 63,41 лет.

На представленных рисунках 3, 5, 7 показана средняя продолжительность жизни населения Тульской области с первоначальной причиной смерти – пневмония J12 – J18.9. Из них видна общая тенденция по увеличению средней продолжительности жизни. В последнем году имеется небольшое ее снижение, в основном за счет женщин.

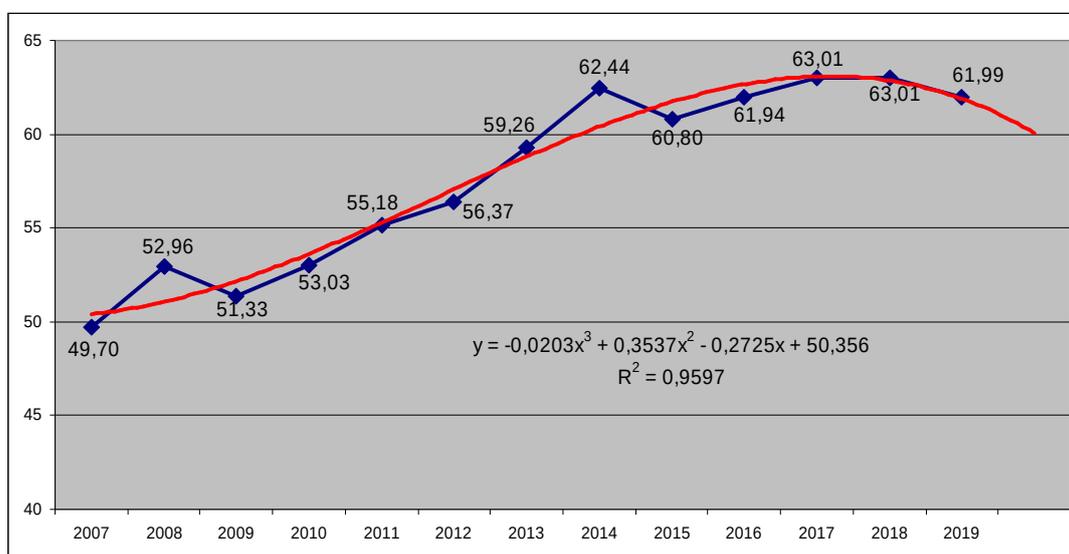


Рис. 3. Пневмония (J12-J18.9): средняя продолжительность жизни

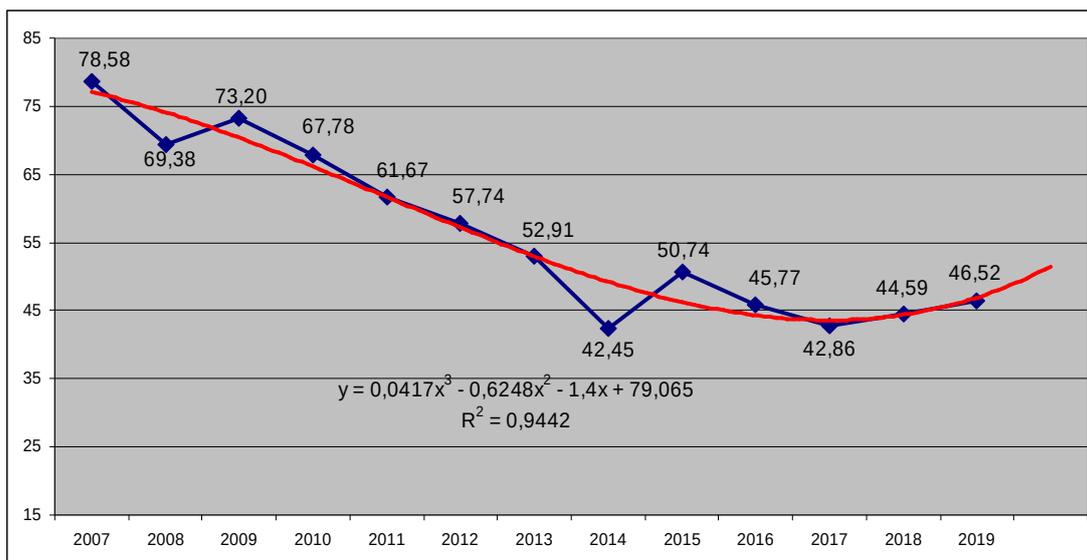


Рис. 4. Пневмония (J12-J18.9): процент не дожития до 60 лет

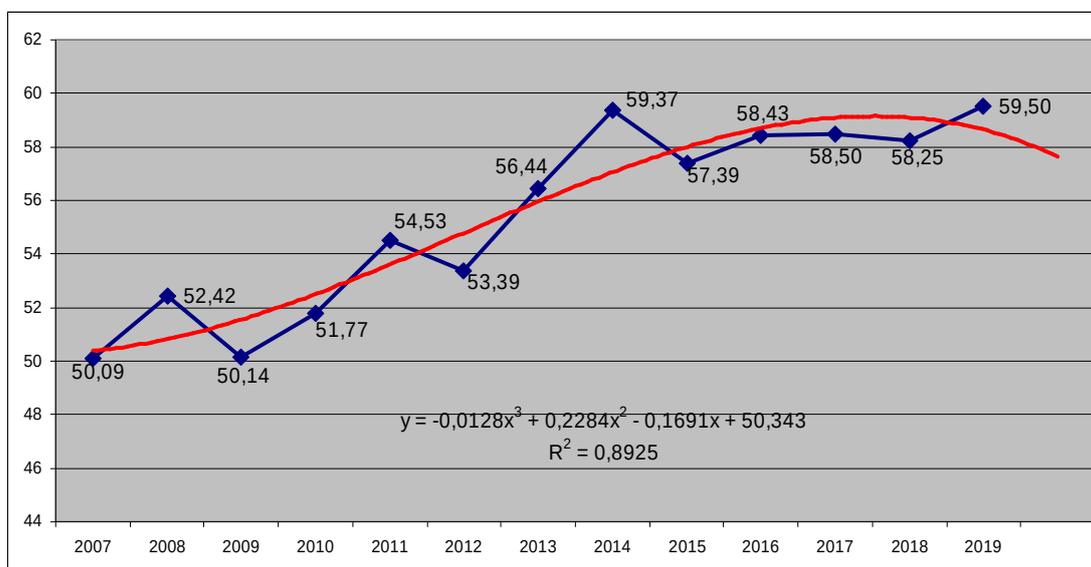


Рис. 5. Пневмония (J12-J18.9): средняя продолжительность жизни мужчин

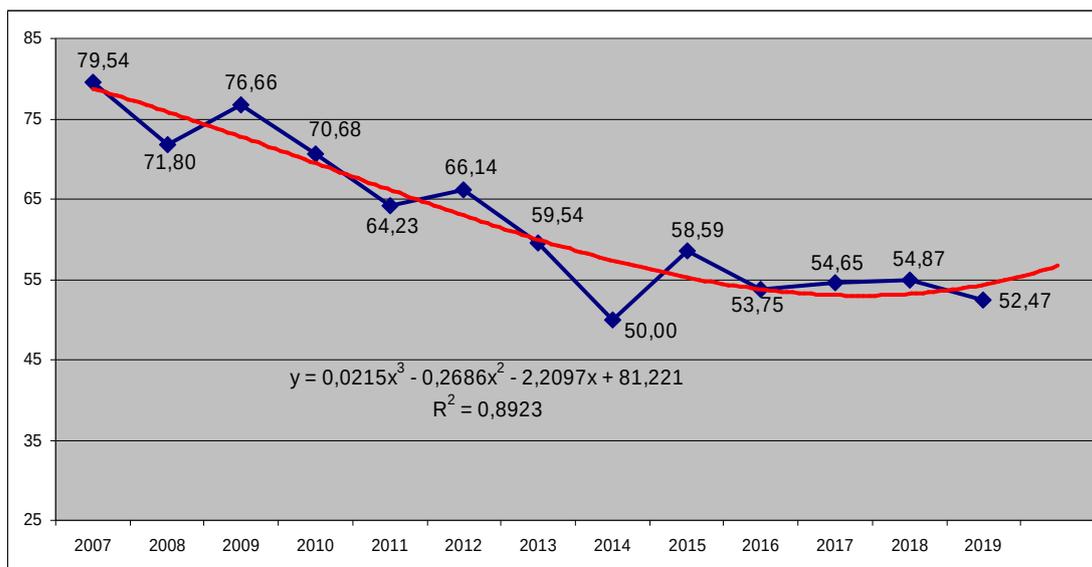


Рис. 6. Пневмония (J12-J18.9): процент не дожития мужчин до 60 лет

Не дожитие до 60 лет, показанное на рис. 4, 6, 8, указывает на общее снижение числа случаев, за исключением последних двух лет у женщин.

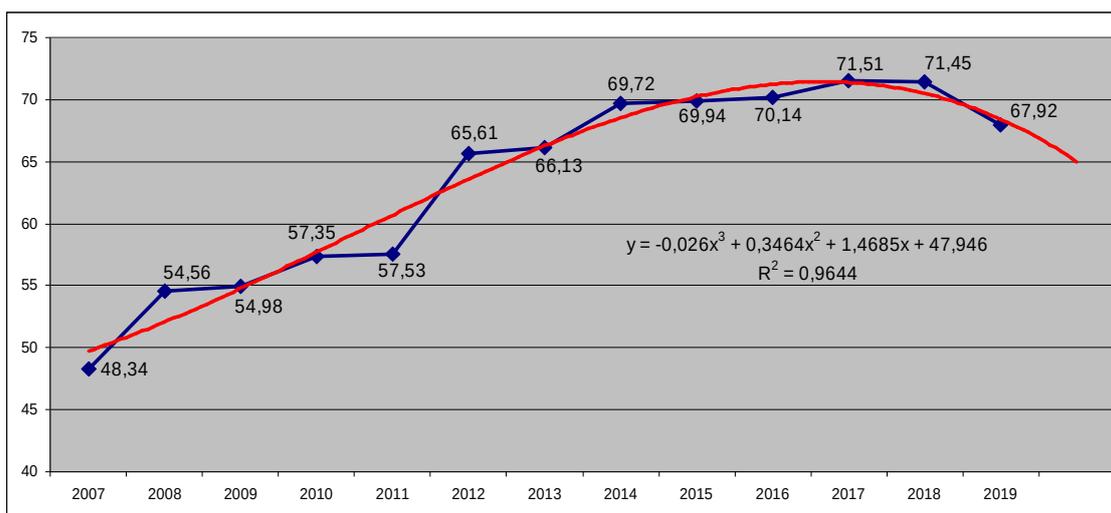


Рис. 7. Пневмония (J12-J18.9): средняя продолжительность жизни женщин

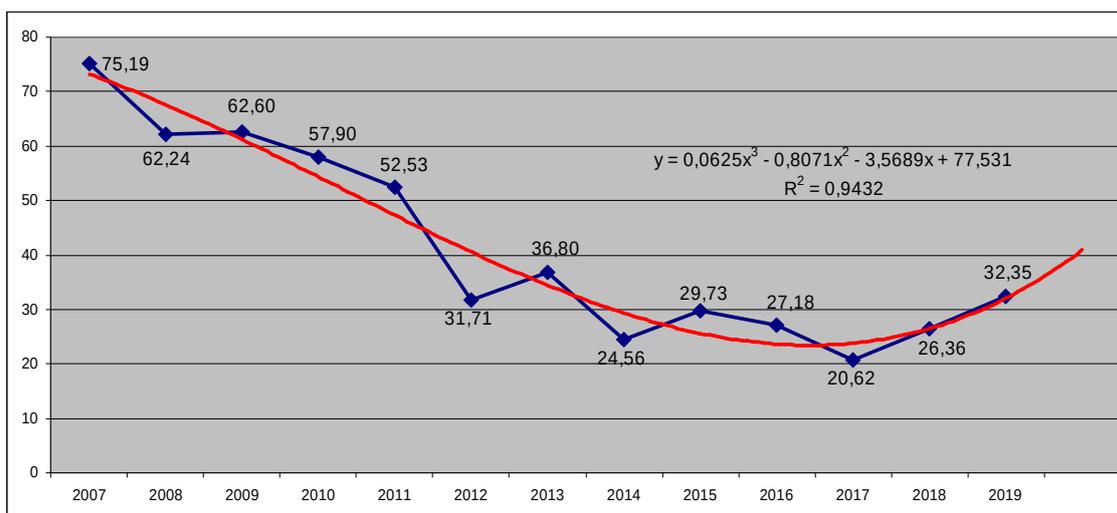


Рис. 8. Пневмония (J12-J18.9): процент не дожития женщин до 60 лет

В заключении целесообразно отметить:

- смертность от врожденных пневмоний P23-P23.9 в Тульской области носит единичный характер и за 2007-2019 годы составил 17 случаев, в том числе в 2019 году – 1 случай;
- динамика случаев смерти по первым кварталам в 2014-2020 годах по данным регистра смертности с первоначальной причиной смерти J12-J18.9 составляет 79, 106, 87, 77, 83, 60, 57.

Представленное статистическое наблюдение позволяет организаторам здравоохранения оценить на примере Тульской области ситуацию по смертности от пневмонии, которая, несмотря на тенденцию к снижению, является достаточно заметной составляющей смертности, требующей внимания и подготовленности учреждений здравоохранения.

По результатам расчета можно сделать **выводы**:

1. Вспышки увеличения смертности населения Тульской области с первоначальной причиной смерти J12-J18.9 не было.
2. Средняя продолжительность жизни населения Тульской области с первоначальной причиной смерти J12+J18.9 существенно не меняется и за последние 5 лет находится в пределах 60,8 – 63,0 лет.
3. Наблюдается снижение процента не дожития до 60 лет населения Тульской области с первоначальной причиной смерти J12-J18.9.

Литература

1. Вайсман Д.Ш., Никитин С.В., Хромушин В.А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ MedSS №2010612611. Заявка №2010610801 от 25.02.2010. Зарегистрирована в Реестре программ для ЭВМ 15.04.2010.
2. Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Стародубов В.И., Мелехина Л.Е., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Мельников В.А., Дегтерева М.И., Одинцова И.А., Корчагин Е.Е., Виноградов К.А. Разработка системы мероприятий для совершенствования использования статистических данных о смертности населения российской федерации. Отчет о НИР № 1АХ202 (Институт Открытое Общество Фонда Сороса).
3. Стародубов В.И., Погорелова Э.И., Секриеру Е.М., Цыбульская И.С., Нотсон Ф.К., Хромушин В.А., Вайсман Д.А., Шибков Н.А., Соломонов А.Д. Усовершенствование сбора и использования статистических данных о смертности населения в Российской Федерации. Международный исследовательский проект ZAD 913 1999-2001 гг. Заключительный научный доклад. Москва, 2002.
4. Хромушин В.А., Китанина К.Ю., Даильнев В.И. Анализ смертности населения. Тула, 2012.
5. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Андреева Ю.В., Ластовецкий А.Г. Оценка смертности населения тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 7-7. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4898.pdf> (дата обращения 26.08.2014). DOI: 10.12737/5611.
6. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Даильнев В.И., Ластовецкий А.Г. Принципы реализации мониторинга смертности на региональном уровне // Вестник новых медицинских технологий. 2014. №1. Публикация 7-6. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf> (дата обращения 26.08.2014). DOI:10.12737/5610.

7. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Китанина К.Ю. Программа расчета средней продолжительности жизни. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020612976. Заявка №2020611930 от 26.02.2020. Дата регистрации: 06.03.2020. Дата публикации: 06.03.2020.

References

1. Vaysman DS, Nikitin SV, Khromushin VA. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM MedSS №2010612611 [Certificate of state registration of the MedSS computer program no. 2010612611.]. Zayavka №2010610801 ot 25.02.2010. Zaregistrovana v Reyestre programm dlya EVM 15.04.2010. Russian.

2. Pogorelova EI, Sekriyeru YeM, Starodubov VI, Melekhina LY, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Mel'nikov VA, Degtereva MI, Odintsova IA, Korchagin YeYe, Vinogradov KA. Razrabotka sistemy meropriyatiy dlya sovershenstvovaniya ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya rossiyskoy federatsii [Development of a system of measures for improving the use of statistical data on the mortality of the population of the Russian Federation]. Otchet o NIR № 1AKH202 (Institut Otkrytoye Obshchestvo Fonda Sorosa). Russian.

3. Starodubov VI, Pogorelova EI, Sekriyeru YeM, Tsybul'skaya IS, Notson FK, Khromushin VA, Vaysman DA, Shibkov NA, Solomonov AD. Usovershenstvovaniye sbora i ispol'zovaniya statisticheskikh dannykh o smertnosti naseleniya v Rossiyskoy Federatsii [Improving the collection and use of statistics on population mortality in the Russian Federation. International research project ZAD 913 1999-2001 Final scientific report]. Mezhdunarodnyy issledovatel'skiy proyekt ZAD 913 1999-2001 gg. Zaklyuchitel'nyy nauchnyy dokladю Moscow; 2002. Russian.

4. Khromushin VA, Kitanina KYU, Dail'nev VI Analiz smertnosti naseleniya [Analysis of population mortality]. Tula; 2012. Russian.

5. Khromushin VA, Khadartsev AA, Andreyeva YUV, Lastovetskiy AG. Otsenka smertnosti naseleniya tul'skoy oblasti [Estimation of mortality in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2014 [cited 2014 Aug 27];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4898.pdf>. DOI: 10.12737/5611.

6. Khromushin VA, Khadartsev AA, Dail'nev VI, Lastovetskiy AG. Printsipy realizatsii monitoringa smertnosti na regional'nom urovne [Principles of implementing mortality monitoring at the regional level]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2014 [cited 2014 Aug 27];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4897.pdf>. DOI:10.12737/5610.

7. Khromushin VA, Khadartsev AA, Kitanina KYU. Programma rascheta sredney prodolzhitel'nosti zhizni. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii programmy dlya EVM №2020612976 [Program for calculating average life expectancy. Certificate of state registration of computer programs no. 2020612976.]. Zayavka №2020611930 ot 26.02.2020. Data registratsii: 06.03.2020. Data publikatsii: 06.03.2020. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Ластовецкий А.Г. Оценка смертности населения Тульской области от пневмонии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-6.pdf> (дата обращения: 28.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16633. *

Bibliographic reference:

Khromushin VA, Khadartsev AA, Lastovetskiy AG. Otsenka smertnosti naseleniya Tul'skoy oblasti ot pnevmonii [Assessment of mortality from pneumonia of population of the Tula region]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 28];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16633.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

**НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ
С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**

Л.А. ПЛЕХАНОВ*, С.В. МОСКВИН**, Ю.С. ЗАХАРЧУК*, Т.А. ШАЯХМЕТОВА*

* МБУЗ ДГКБ №1, ул. Горького, д. 28, корп. 1, г. Челябинск, 454071, Россия

** 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

Аннотация. Цель исследования. Работа посвящена изучению возможностей дифференцированной диагностики и лечению детей с перинатальной патологией нервной системы. **Материалы и методы исследования.** В группу наблюдения вошли 127 детей с патологическим акушерско-гинекологическим анамнезом у матери, патологическим перинатальным анамнезом, получающие адекватное лечение, но с формирующимся или сформировавшимся к году церебральным параличом различной степени тяжести, с резидуальными неврологическими синдромами нарушения двигательных функций в виде задержки моторного развития, статико-моторной недостаточности и перцептивных нарушений, сформировавшимися в процессе наблюдения, с коммуникативно-эмоциональными и речевыми диспраксическими нарушениями на предречевом этапе развития. Применяли стандартизованные подходы к физиотерапевтическому лечению. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что своевременное, начатое с 3 мес. проведение комплексной физиотерапии, включающей синусоидальные модулированные токи и лазерную терапию, у детей с проявлениями формирования церебрального паралича позволяет избежать развития заболевания в 47% случаев.

Ключевые слова: двигательные нарушения перинатального генеза, дети, лазерная терапия, электротерапия

**NON-DRUG PREVENTION OF MOTOR DISORDERS IN CHILDREN WITH PERINATAL
AFFECTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VARIOUS GENESIS**

L.A. PLEKHANOV*, S.V. MOSKVIN**, Yu.S. ZAKHARCHUK*, T.A. SHAYAKHMETOVA*

* Municipal budgetary healthcare institution Children's City Hospital No1,
Gorky Str., 28, bldg. 1, Chelyabinsk, 454071, Russia

** O.K. Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency,
Studencheskaya Str., 40, Moscow, 121165, Russia, e-mail: 7652612@mail.ru

Abstract. Research purpose. The article considers the possibilities of differentiated diagnosis and treatment of children with perinatal pathology of the nervous system. **Materials and methods.** The observation group included 127 children with a pathological obstetric-gynecological medical history in the mother, pathological perinatal history. These children received adequate treatment, but by the year of their life cerebral palsy of various severity forms or has formed. They have residual neurological syndromes of impaired motor functions in the form of delayed motor development, static-motor insufficiency and perceptual disturbances formed during the observation process, with communicative-emotional and speech dyspraxic disorders at the pre-speech stage of development. Standardized approaches to physiotherapeutic treatment were used. **Results.** It is shown that timely, started from the age of 3 months, complex physiotherapy, including sinusoidal modulated currents and low-level laser therapy, in patients with manifestations of the formation of cerebral palsy helps to avoid the development of the disease in 47% of cases.

Keywords: motor disorders, children, low-level laser therapy, electrotherapy

Введение. Одной из актуальных проблем современной детской неврологии является изучение процессов формирования двигательной системы ребёнка, её нормы и патологии, особенно в первый год жизни. Аномалия течения перинатального периода – причина развития патологии движения в 32-60% случаев. Своевременная диагностика, эффективная и безопасная терапия нарушения моторного развития, спастических, гиперкинетических и диспраксических синдромов резидуального перинатального генеза являются актуальной научной проблемой в амбулаторной врачебной практике [2, 4, 7, 11].

Двигательная сфера младенца оценивается по состоянию формирования мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, наличия и своевременной редукции безусловных рефлексов. Оценка мышечного тонуса новорожденного является важным критерием оценки состояния не только нервной системы, но и

общего состояния организма ребенка в целом. На изменение тонуса могут повлиять различные факторы, в частности, транзиторные отклонения, например, физиологический мышечный гипертонус, в период преобладания тонических рефлексов [18], что часто вызывает затруднения в диагностике у неврологов.

По результатам эпидемиологических исследований частота постановки диагноза перинатальная патология центральной нервной системы (ППЦНС) достигает 715:1000 у детей первого года жизни и в 90% случаев является основным диагнозом при выписке из неонатологического стационара, а по данным зарубежных авторов частота данной патологии у доношенных детей достигает 6:1000-0,6% и от 33 до 75% процентов постановки диагноза у недоношенных. Необходимо отметить, что при этом у недоношенных детей с *очень низкой массой тела* (ОНМТ) и *экстремально низкой массой тела* (ЭНМТ) при рождении отмечаются наиболее значительные изменения статистических показателей смертности и заболеваемости [3, 23].

Поэтому, на наш взгляд, для оценки клинических проявлений ППЦНС необходимо проанализировать этиологические и патогенетические факторы, влияющие на развитие ППЦНС, к основным из которых можно отнести фактор тканевой гипоксии [4]. Как отмечает ряд авторов, нейроны и глиальные клетки имеют различную чувствительность к гипоксии и ишемии в разных временных этапах дифференцировки и структурной организации головного мозга. Выраженность патологических изменений имеет зависимость от их длительности и тяжести [3, 18].

Как показали исследования последних лет, на формирование патологии нервной системы влияет большинство неонатальных желтух, длящихся более одного месяца и протекающих с высоким уровнем билирубина в сыворотке крови [5, 7, 26].

Также крайне негативно влияет на формирование двигательных нарушений патология матери во время беременности и родов. Результаты многих работ свидетельствуют о том, что патология беременности на ранних сроках приводит к дизорганогенезу и дизгистогенезу плода. Патологическое течение беременности наиболее сильно влияет на развитие формирования нервной системы плода, что приводит к морфологической незрелости мозга. В этом случае плод не готов к родам, что вызывает ряд осложнений: асфиксию, патологическое течение – преждевременные или затяжные роды, а также слабость родовой деятельности. Кроме того, в послеродовом периоде это часто проявляется различными формами двигательных нарушений [25].

Отсутствие своевременной профилактики, терапии и реабилитации приводит к большому количеству осложнений, в итоге, даже к инвалидизации ребёнка [3, 23].

Раннее выявление нарушений нейропсихического и двигательного развития ребенка в неонатальном и грудном возрасте определяют дальнейший прогноз физического, психического здоровья ребенка и последующую реализацию его генетической программы, и социализацию индивидуума. Рост болезней нервной системы в детском и подростковом возрасте предрасполагает к необходимости динамического наблюдения за детьми не только с установленным диагнозом, но и с факторами, предрасполагающими к их развитию. Последствия перинатальных церебральных нарушений у доношенных и недоношенных новорожденных с компенсированным соматическим состоянием, формирующие стойкие нарушения адаптации на протяжении детского возраста, недостаточно отражены в литературе. Также известно, что применение медикаментозных методов лечения у детей до года ограничено ввиду наличия противопоказаний [23].

Уже давно специалисты поняли, что необходимо более активно задействовать немедикаментозные методы лечения детей с последствиями перинатальных поражений головного мозга, в частности, при *детском церебральном параличе* (ДЦП) в возрасте больше 1 года. Применяли *синусоидальные модулированные токи* (СМТ) [8, 24], воздействие некогерентными источниками света (фотохромотерапия) [10, 15, 20, 30, 32].

В то же время комплексное использование различных вариантов физиотерапевтических воздействий для профилактики нарушения движений, коммуникации и речи у пациентов до 1 года не описано в литературе. Например, методология лазерной терапии достаточно хорошо отработана в различных областях клинической медицины, имеются соответствующие клинические рекомендации [12-14], в том числе для детей [16, 17], но мало применяется для лечения детей раннего возраста.

За рубежом в последние годы начали проводить исследования в части возможности применения лазерной терапии для лечения детей с ДЦП, однако задействуют только одну методику – лазерную акупунктуру [28, 29, 31, 33, 34], что не позволяет получить достаточно выраженный и устойчивый эффект.

Работ, посвящённых применению именно лазерной терапии, не так много. Так в одной из работ для устранения церебральных ангиодистоний комбинируется воздействие импульсным ИК НИЛИ с миллиметровой и классической акупунктурой [9], но в основном применялась именно *лазерная акупунктура* [1, 6, 27].

Также пока детально не отработана методология наблюдения детей с нервно-психическими отклонениями пограничного характера, их дифференцированного оздоровления и профилактики, что составляет задачу амбулаторной педиатрической и неврологической службы [11].

Цель исследования – изучить влияние различных физиотерапевтических методов на профилактику формирования церебрального паралича у детей с перинатальным поражением нервной системы в амбулаторных условиях, усовершенствовать методику немедикаментозной профилактики и терапии детей с различными нарушениями движения.

Материалы и методы исследования. С 2010-2017 год на базе «Городского неврологического кабинета» г. Челябинск, обследовано 127 детей, наблюдавшихся в динамике, в возрасте от 0,5 мес. до 2-х лет с нарушениями двигательных функций в подостром, восстановительном и резидуальном периоде перинатального повреждения центральной нервной системы. Все дети, находившиеся под наблюдением, получали стандартный, разработанный нами комплекс диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий [21, 22]. Группу сравнения составили 18 здоровых к году жизни детей (13 мальчиков и 5 девочек) с патологическими отклонениями в анамнезе, но без отклонений в клинико-инструментальной картине неврологического статуса, а также не получавшие лечение у невролога. Дети также наблюдались в динамике в возрасте от 0,5 мес. до 2-х лет.

Диагностика заболеваний проводилась нами в декретированные сроки от 0,5 до 10 мес. жизни, в амбулаторных условиях детской поликлиники, на консультативном осмотре у невролога городского неврологического кабинета, и по обращаемости с жалобами на состояние ребенка. Все больные были распределены на 3 группы.

Критерии включения в группу. Пациенты, имеющие в анамнезе один или сочетание перечисленных патологических факторов: неонатальную желтуху, ИВЛ, малый вес, недоношенность, в сочетании с патологией беременной и роженицы, сопровождающиеся неврологическими проявлениями у детей на первом неврологическом осмотре.

Критерии исключения. Пациенты с генетически обусловленными пороками развития нервной системы, не имеющие в анамнезе патологических факторов перинатального периода, не имеющие на первом неврологическом осмотре неврологических симптомов.

Первую группу составили пациенты с патологическим акушерско-гинекологическим анамнезом у матери, патологическим перинатальным анамнезом, получающие адекватное лечение, но с формирующимся или сформировавшимся к году ДЦП, различной степени тяжести – 56 пациентов (31 мальчик и 25 девочек).

Вторую группу составили пациенты с резидуальными неврологическими синдромами нарушения двигательных функций в виде задержки моторного развития, статико-моторной недостаточности и перцептивных нарушений, сформировавшимися в процессе наблюдения – 59 пациентов (37 мальчиков и 22 девочек).

Третью группу составили пациенты с коммуникативно-эмоциональными и речевыми диспраксическими нарушениями на предречевом этапе развития – 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек).

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 показано распределение больных с нарушением двигательных функций в зависимости от периода болезни и пола, особенности патологического состояния – в табл. 2. Согласно некоторым данным, острый период длится от 7-10 дней до месяца, подострый или ранний восстановительный – до 3-х-4-х мес., поздний восстановительный период от 4 мес. до года (до 2-х лет) [18, 19].

Учитывая то, что пациенты 1, 2 и 3 группы имели патологический акушерско-гинекологический анамнез у матери, различное патологическое влияние в перинатальном периоде и клинические проявления нарушения двигательных функций, классифицированные в конкретные нозологии в процессе наблюдения, приводим общую характеристику этих групп (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с нарушением двигательных функций (1, 2 и 3 группы) по полу и в зависимости от периода болезни при поступлении на первый осмотр

Периоды болезни	Количество случаев					
	Пол				Абс. Всего 127	%
	Мужской		Женский			
Абс.	%	Абс.	%			
Острый	2	1,6	3	2,4	5	4
Подострый (ранний восстановительный)	50	39,4	41	32,2	91	71,6
Поздний восстановительный	17	13,4	14	11	31	24,4

Из табл. 1 видно, что 71,6% пациентов поступили на осмотр впервые в подостром или раннем восстановительном периоде болезни, при чем, 39,4% из них были мальчики, 32,2% девочки. В позднем восстановительном периоде поступили на первичный осмотр к нам 24,4% пациентов, 13,4% из них были

мальчики, 11% девочки. Меньше всего поступило на осмотр пациентов в остром периоде болезни, т. е. до 1 мес. жизни, это было 4% пациентов, из которых 1,6% были мальчики, 2,4% девочки. Первый декретированный осмотр узкими специалистами обычно проводится в 1 мес. жизни, в связи с этим, пациенты в остром периоде болезни, представленные в табл. 1, были исключением из правил.

Таблица 2

**Патологические состояния у исследуемых пациентов в острый период болезни
(1, 2 и 3 группы и группа сравнения)**

Патологические состояния	Количество случаев							
	Пациенты 1 группы 56		Пациенты 2 группы 59		Пациенты 3 группы 12		Пациенты группы сравнения 18	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Обвитие пуповины более 2 раз вокруг шеи	2	3,6	2	3,4	0	0	3	16,7
ИВЛ	23	41,1*	8	13,6	2	16,7	2	11,1
Кормление через зонд								
Желтуха более 14 дней	16	28,6	19	32,2	7	58,3*	5	27,8
Врожденные пороки (внутренних органов)	2	3,6	5	8,5	0	0	1	5,6
Крупный плод	0	0	4	6,8	1	8,3	2	11,1
Малый вес новорожденного	18	32,1*	5	8,5	3	25	1	5,6
Недоношенность	13	23,2	9	15,6	3	25	2	11,1
Асфиксия новорожденного	30	53,6*	14	23,7	5	41,7*	2	11,1
Оперативные роды	4	7,1	8	13,6	3	25	3	16,7
Пневмония	3	5,4	2	3,4	1	8,3	0	0
Геморрагический синдром	2	3,6	2	3,4	0	0	0	0
Реанимационные мероприятия новорожденному в родовом зале	3	5,4	3	5,1	1	8,3	0	0
Судороги	1	1,8	1	1,7	0	0	0	0

Эталонным примером патологического влияния на плод и новорожденного ребенка можно считать параметры исследуемой группы 1, в связи с этим, мы проводим анализ наиболее значимых отклонений в острый период болезни у пациентов данной группы. Таким параметром является в первую очередь асфиксия новорожденного, диагностируемая в родзале. Учитывалась средняя и тяжелая степень асфиксии. У пациентов 1-й группы асфиксия диагностирована в 53,6% случаев, что говорит о высокой степени повреждающего влияния острой асфиксии на мозг новорожденного. Исходя из данных наших исследований, в 41,7% случаев асфиксия новорожденного могла быть предиктором коммуникативно-эмоциональной задержки у пациентов 3-й группы. Во 2-й группе пациентов, где диагностированы статико-моторная недостаточность и задержка моторного развития, асфиксия наблюдалась в 23,7% случаев, что может говорить о возможных транзиторных состояниях нарушения статики и моторики у пациентов 2-й группы, или малой значимости асфиксии на моторное развитие пациента при сохранной функции конечностей и отсутствии паралитических синдромов у них.

В группе сравнения пациенты с асфиксией в родах диагностированы в 11,1% случаев, таким образом, острая асфиксия диагностирована у здоровых неврологически пациентов в минимальном проценте случаев и является значимым повреждающим фактором на формирующийся мозг ребенка, что подтверждено многими исследователями [2, 4].

Аномалии течения перинатального периода были выражены у пациентов всех представленных групп и были причиной формирования различных нарушений движения, что требовало применения ме-

тодов абилитационной терапии с минимальными побочными эффектами. Исходя из выше сказанного, мы применяли методы немедикаментозного лечения для всех групп пациентов.

Использовали следующие методы физиотерапевтического воздействия: лазерная терапия, фотохромотерапия, СМТ.

У пациентов *первой группы* мы применяли методы немедикаментозного влияния в различном их сочетании наиболее комплексно. Средние сроки начала лечения у пациентов с формирующимися паралитическими синдромами были в возрастных пределах $6,0 \pm 13,0$ мес. То есть, терапия осуществлялась несвоевременно. Причины поздней терапии были связаны с недооценкой тяжести поражения нервной системы на предыдущих этапах диагностики и поздним обращением пациентов за медицинской помощью, что соответственно откладывало сроки реабилитации.

Во *второй группе* лечение начато раньше – в возрасте $3,0 \pm 5,0$ мес. и в третьей группе $3,0 \pm 4,5$ мес., соответственно.

Пациентам назначали следующие физиотерапевтические процедуры.

Первая группа. Лазерная терапия.

Первая процедура. Аппарат «Матрикс», импульсная лазерная излучающая головка красного спектра ЛОК2 (длина волны 635 нм, мощность 5 Вт, частота 80 Гц). На *точки акупунктуры* (ТА): T14, G14, TR5, время воздействия на каждую точку 20 с, на ТА: AP 55, AP 28, по 10 с на каждую точку.

Вторая процедура. Лазерная акупунктура: в зоне скальпа по заднему срединному меридиану от T20 до T16, и E36, G11, время воздействия на каждую точку до 20 с. классическая акупунктура.

Третья процедура. Лазерная акупунктура: T14, T4; V40, время воздействия до 30-40 с. Количество процедур по корпоральным ТА с перерывом в 3 мес. [13, 14, 16]. Данная схема взята за основу, поскольку в первой группе у пациентов формировались спастические формы ДЦП.

СМТ по методике К.А. Семеновой с соавт. (1972) [24] с захватом большого пальца на верхних конечностях (электроды длиной 5-8 см и шириной 1 см накладываются на 4 конечности, на дистальные отделы кисти и стопы с захватом большого пальца, на каждую пару конечностей 15 минут, ежедневно 10-15 процедур; параметры тока: длительность импульсов 3 мс, частота 80 Гц), а также СМТ терапия на нижних конечностях.

СМТ по сегментарной методике: электроды площадью 3×8 и 5×12 см располагаются на шейный и поясничный отдел позвоночника паравертебрально на уровне C₂-Th₁ или Th₁₀-L₁. Вид тока синусоидальные модулированные в первом режиме, третьем роде работе при частоте 30 Гц, длительностью полупериодов 3 с, глубине модуляции 100%. Ежедневно 10 процедур.

Электрофорез по Вермелю, стимуляция установочных рефлексов: расположение электродов (электрод размером 15×20 см): помещают в межлопаточной области и соединяют с положительным полюсом аппарата, два других располагают на икроножных мышцах и соединяют раздвоенным проводом с другим полюсом, сила тока от 10-30 мА, продолжительность одной процедуры 10 мин ежедневно 10 процедур.

Фотохромотерапия на шейный отдел позвоночника, 10 процедур на курс, 3 курса с перерывом в 3 мес. для стабилизации биохимических сегментарных процессов с нарушениями движения. Для проведения фотохромотерапии в работе используется светодиодная матрица от аппарата «Спектр», длина волны 540 нм, плотность мощности 5 мВт/см². Воздействие осуществляли на заднюю поверхность шеи и «воротниковую» зону по лабильной методике контактными способом. Время воздействия от 5 до 7 мин, по нарастающей схеме от процедуры к процедуре. Курс состоял из 10 процедур, проводимых ежедневно [10].

Вторая группа. Лазерная терапия. Аппарат «Матрикс», импульсная лазерная излучающая головка красного спектра ЛОК2, *неинвазивное лазерное освечивание крови* (НЛОК), длина волны 635 нм, импульсный режим, мощность 5 Вт, частота 80 Гц, время воздействия с учётом возраста от 20 с до 2 мин – на синокаротидную зону симметрично, 10 ежедневных процедур. Воздействие с такими же параметрами на речевые точки: речевые зоны скальпа 1,2,3, психомоторная зона, T 20, T 26, T 27, J 24, J 23, E 3, E 4, E 5, E 9, E 36, 4, GI 20, IG 18, IG 19, VB 2, VB 3, VB 4, VB 20, TR 21, TR 17, TR 5 поочередно в зависимости от проявления симптомов.

Излучающая головка ЛОЗ (длина волны 904 нм, импульсный режим, мощность 3-4 Вт, частота 80 Гц), паравертебрально на C₁-C₆ по 30 с на зону контактно-зеркальная методика с использованием зеркальной насадки ЗН-35.

СМТ по методике К.А. Семеновой (см. выше).

СМТ по сегментарной методике: электроды площадью 3×8 и 5×12 см располагаются на шейный и поясничный отдел позвоночника паравертебрально на уровне C₂-Th₁ или Th₁₀-L₁. Вид тока синусоидальные модулированные в первом режиме, третьем роде работе при частоте 30 Гц, длительностью полупериодов 3 с, глубине модуляции 100%. На курс 10 ежедневных процедур.

Электрофорез по Вермелю (см. выше).

Третья группа. Лазерная терапия. Импульсная лазерная излучающая головка красного спектра ЛОК2 (длина волны 635 нм, импульсный режим, мощность 5 Вт, частота 80 Гц) по акупунктурным точкам: T 26, T 27, VC 24, VB 20 и ТА шейного отдела позвоночника, экспозиция 20-40 с: VB 12, VB 20, VB 21, V 10, T 14.

Фотохромотерапия для стабилизации биохимических сегментарных процессов с нарушениями движения.

СМТ по методике К.А. Семеновой

Все физиотерапевтические процедуры во всех 3-х группах назначались пациентам с временным промежутком от 3 недель до 1,5 мес.

Результаты физиотерапии и сроки формирования патологии представлены на рис.

В первой группе преимущественно сформировался ДЦП и другие параличи, возраст формирования патологии от 5,5 мес. до 15,0 мес., данное состояние, связанное с поздней обращаемостью пациентов и различными нарушениями режима родителями, а также отягощенным анамнезом и наличием интеркуррентных заболеваний.

Максимальные клинические проявления синдрома паралича, исходя из рисунка, приходится на сроки: первый максимальный пик – 4,5 мес., второй пик – 5 мес. и третий пик – на срок 6 мес. жизни.

Во второй группе клиническое проявление патологии произошло в возрасте от 4,5 до 6,5 мес. *В третьей группе* клиническое проявление патологии зафиксировано от 4,0 мес. до 7,0 мес. жизни.

Суммарное проявление патологии нервной системы перинатального генеза по всем исследуемым группам происходило на сроках: 4 мес. – максимальный пик по графику, в 5 мес. и в 6 мес. Таким образом, исходя из графика, проявление синдромов формирования патологии движения приходится на сроки от 4 до 6 мес. жизни, что требует своевременного начала терапии в данные сроки.

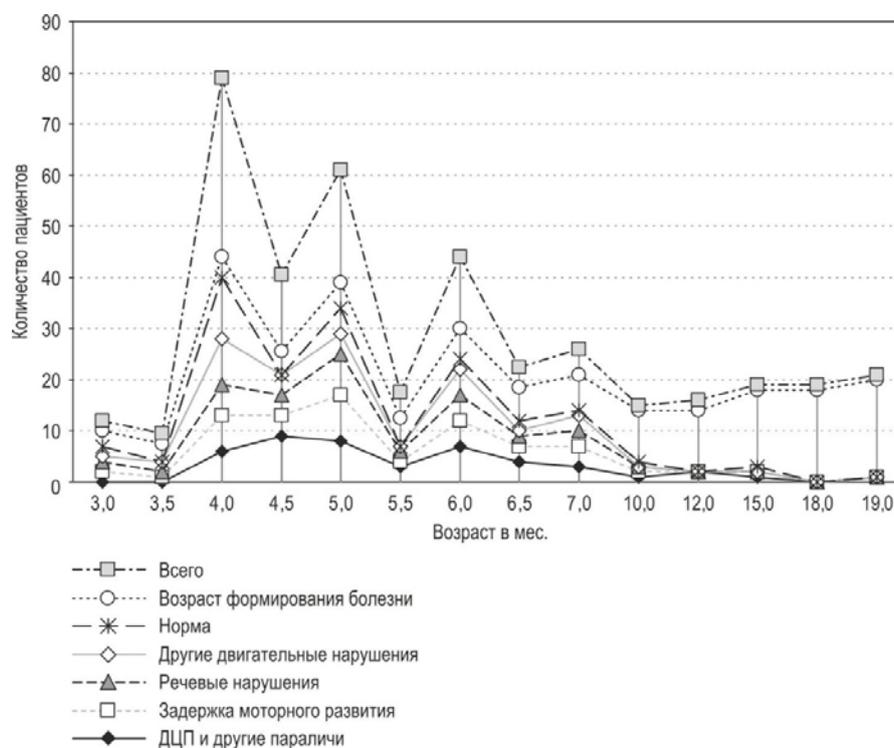


Рис. Сроки формирования патологии у исследуемых пациентов на фоне немедикаментозной терапии

Основными патологическими факторами в данной группе являлись асфиксия и патологическая гипербилирубинемия. К неблагоприятным факторам, формирующим патологию движения, можно отнести несвоевременную диагностику синдромов нарушения движений и начало терапии после 6 мес. жизни. Оптимальным сроком начала физиотерапии при формировании церебрального паралича должен быть срок до 4 мес. жизни. Наибольший эффект физиотерапевтических комплексных методов, при лечении задержки моторного развития и коммуникативно-эмоциональных нарушений перинатального генеза проявляется при применении терапии до 3 мес. жизни, и где ведущими патологическими факторами выступает хроническая гипоксия и гипербилирубинемия. Сочетание методик электролечения и лазеротерапии, представленных нами, позволяет получить наиболее благоприятные результаты. Применение немедикаментозной терапии у пациентов с проявлениями формирования церебрального паралича позволяет избежать развития заболевания в 47% случаев.

Заключение. Назначение лазерной терапии с 3 мес. жизни в сочетании с другими физиотерапевтическими методами у детей с перинатальной патологией нервной системы различного генеза является эффективным не только для реабилитации, но и для абилитации и профилактики нарушения движения, коммуникативных и речевых нарушений.

Литература

1. Артифексов И.В. Клинико-функциональная характеристика минимальной мозговой дисфункции у детей дошкольного и младшего школьного возраста и ее лечение лазерным воздействием: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2001. 21 с.
2. Бадалян Л.О. Невропатология. М.: Академия, 2013. 317 с.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2011. 672 с.
4. Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. № 4. С. 84–93.
5. Блинов Д.В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически – ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 3. С. 34–38.
6. Бронников В.А. Интегративная деятельность мозга в условиях дизнейроонтогенеза и при формировании функциональных систем двигательного анализатора у детей со спастическими формами церебральных параличей: Проспективное исследование: Автореферат дис. ... д.м.н. Пермь, 2005. 45 с.
7. Володин В.В. Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
8. Декопов А.В. Применение хронической эпидуральной электростимуляции поясничного утолщения спинного мозга для лечения спастического синдрома при детском церебральном параличе: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 25 с.
9. Долгих Г.Б. Церебральные артериальные и венозные дистонии у детей: механизмы, клинические проявления и лечение: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. Казань, 2009. 43 с.
10. Кирьянова В.В., Братова Е.А., Александрова В.А. Светодиодное излучение с длиной волны 540 нм в лечении детей с последствиями перинатальных поражений головного мозга. Материалы XXXII междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». Гурзуф, 2009. С. 75–77.
11. Кочерова В.В. Восстановительное лечение детей с перинатальными неврологическими дисфункциями в профилактике их последствий: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 2012. 22 с.
12. 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.
13. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 896 с.
14. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. М.–Тверь: Триада, 2014. 896 с.
15. Москвин С.В., Купеев В.Г. Лазерная хромо- и цветотерапия. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 95 с.
16. Москвин С.В., Наседкин А.Н., Осин А.Я., Хан М.А. Лазерная терапия в педиатрии. М.: ООО «Издательство «ЭКМО», 2010. 479 с.
17. Москвин С.В., Шаяхметова Т.А. Лазерная терапия в педиатрии, особенности и схемы применения метода (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-1.pdf> (дата обращения: 07.11.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16270.
18. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 372 с.
19. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 288 с.
20. Панина О.С., Черненко Ю.В., Райгородский Ю.М. Комплексная физиотерапевтическая реабилитация новорожденных детей с поражением центральной нервной системы // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014. № 1. С. 13–16.
21. Пат. 2523689 RU, МПК А61В 5/11, А61В 5/00, G01N 33/48. Способ диагностики нарушений движения у грудных детей с перинатальным поражением нервной системы / Плеханов Л.А., Захарчук Ю.С. [и др.]. № 2013114314/14. Заявлено 29.03.2013. Опубл. 20.07.2014. Бюл. № 20.
22. Пат. 2595490 RU, МПК А61В 5/103. Способ прогнозирования высокого риска задержки формирования двигательных навыков у детей с перинатальным поражением головного мозга / Захарчук Ю.С., Плеханов Л.А. [и др.] № 2015121650/14. Заявлено 05.06.2015. Опубл. 27.08.2016. Бюл. № 24.
23. Последствия перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромом. Федеральные клинические рекомендации. М., 2016. 29 с.
24. Семенова К.А., Мастюкова Е.М., Смуглий М.Я. Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей. М.: Медицина, 1972. 287 с.
25. Скворцов И.А. Иллюстрированная неврология развития. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 352 с.
26. Сонькин В.Д., Тамбовцева Р.М. Развитие мышечной энергетики и работоспособности в онтогенезе. М.: ЛИБРОКОМ, 2011. 368 с.
27. Цветков В.А., Котляров В.В., Борисенко Н.Д. Лазертерапия в комплексном курортном лечении детей с последствиями перинатального поражения головного мозга // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 1996. № 4. С. 11–13.
28. Asagai Y. The effect of LLLT on bone metabolism in children with severe cerebral palsy (a secondary publication) // Laser Therapy. 2014. № 23 (4). P. 243–247. DOI: 10.5978/islsm.14-OR-17

29. Asagai Y., Kanai H., Miura Y., Ohshiro T. Application of low reactive-level laser therapy (LLLT) in the functional training of cerebral palsy patients // *Laser Therapy*. 1994. № 6 (4). P. 195–201. DOI: 10.5978/islsm.94-OR-14
30. Asagai Y., Yamamoto K., Ohshiro T., Ohshiro T. Investigation regarding prevention of insufficiency fractures in children with severe cerebral palsy by light-emitting diode (LED) irradiation // *Laser Therapy*. 2014. №23 (2). P. 121–128. DOI: 10.5978/islsm.14-OR-10
31. Dabbous O.A., Mostafa Y.M., El Noamany H.A. Laser acupuncture as an adjunctive therapy for spastic cerebral palsy in children // *Lasers in Medical Science*. 2016. № 31 (6). P. 1061–1067. DOI: 10.1007/s10103-016-1951-6
32. Giannasi L.C., Matsui M.Y., de Freitas Batista S.R. Effects of neuromuscular electrical stimulation, laser therapy and LED therapy on the masticatory system and the impact on sleep variables in cerebral palsy patients: a randomized, five arms clinical trial // *BMC Musculoskelet Disord*. 2012. № 13. P. 71. DOI: 10.1186/1471-2474-13-71
33. Santos M.T., Diniz M.B., Gouw-Soares S.C. Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of masticatory muscles spasticity in children with cerebral palsy // *J. of Biomedical Optics*. 2016. № 21 (2). P. 028001. DOI: 10.1117/1.JBO.21.2.028001
34. Santos M.T.B.R., Nascimento K.S., Carazzato S. Efficacy of photobiomodulation therapy on masseter thickness and oral health-related quality of life in children with spastic cerebral palsy // *Lasers in Medical Science*. 2017. № 32(6). P. 1279–1288. DOI: 10.1007/s10103-017-2236-4

References

1. Artifeksov IV. Kliniko-funkcional'naja harakteristika minimal'noj mozgovoj disfunkcii u detej doskol'nogo i mladshego shkol'nogo vozrasta i ee lechenie lazernym vozdejstviem [Clinical and functional characteristics of minimal brain dysfunction in children of preschool and primary school age and its treatment with laser exposure] [dissertation]. Ivanovo; 2001. Russian.
2. Badaljan LO. Nevropatologija [Neuropathology]. Moscow: Akademija; 2013. Russian.
3. Barashnev JuI. Perinatal'naja nevrologija [Perinatal Neurology]. Moscow: Triada-H; 2011. Russian.
4. Blinov DV. Perinatal'noe porazhenie mozga: aktual'nye voprosy jepidemiologii i podhody k klassifikacii [Perinatal brain damage: current issues of epidemiology and classification approaches]. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. 2016;4:84-93. Russian.
5. Blinov DV. Sovremennye podhody k patogenezu i prognozirovaniju ishodov gipoksicheski – ishemicheskogo porazhenija CNS v perinatal'nom periode [Modern approaches to the pathogenesis and prognosis of outcomes of hypoxic - ischemic damage to the central nervous system in the perinatal period]. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija. 2012;3:34-8. Russian.
6. Bronnikov VA. Integrativnaja dejatel'nost' mozga v uslovijah diznejroontogeneza i pri formirovanii funkcional'nyh sistem dvigatel'nogo analizatora u detej so spasticheskimi formami cerebral'nyh paralichej: Prospektivnoe issledovanie [Integrative brain activity in conditions of dysneuroontogenesis and in the formation of functional systems of the motor analyzer in children with spastic forms of cerebral palsy: A prospective study][dissertation]. Perm'; 2005. Russian.
7. Volodin VV. Neonatologija. Nacional'noe rukovodstvo [Neonatology National leadership]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2013. Russian.
8. Dekopov AV. Primenenie hronicheskoj jepidural'noj jelektrostimuljacii pojasnichnogo utolshhenija spinnogo mozga dlja lechenija spasticheskogo sindroma pri detskom cerebral'nom paraliche [The use of chronic epidural electrical stimulation of the lumbar thickening of the spinal cord for the treatment of spastic syndrome in cerebral palsy][dissertation]. Moscow; 2007. Russian.
9. Dolgih GB. Cerebral'nye arterial'nye i venoznye distonii u detej: mehanizmy, klinicheskie projavlenija i lechenie [Cerebral arterial and venous dystonia in children: mechanisms, clinical manifestations and treatment] [dissertation]. Kazan'; 2009. Russian.
10. Kir'janova VV, Bratova EA, Aleksandrova VA. Svetodiodnoe izluchenie s dlinoj volny 540 nm v lechenii detej s posledstvijami perinatal'nyh porazhenij golovnogo mozga [LED radiation with a wavelength of 540 nm in the treatment of children with the consequences of perinatal brain damage]. Materialy XXXII mezhd. nauch.-prakt. konf. «Primenenie lazerov v medicine i biologii». Gurzuf; 2009. Russian.
11. Kocherova VV. Vosstanovitel'noe lechenie detej s perinatal'nymi nevrologicheskimi dis-funkcijami v profilaktike ih posledstvij [Reconstructive treatment of children with perinatal neurological dysfunctions in the prevention of their consequences][dissertation]. Habarovsk; 2012. Russian.
12. Gerasimenko MJ, Gejnic AV, Moskvina SV, et al. Lazernaja terapija v lechebno-reabilitacionnyh i profilakticheskix programmah [Laser therapy in medical-rehabilitation and preventive programs: clinical recommendations]: klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2015. Russian.
13. Moskvina SV. Osnovy lazernoj terapii. Serija «Jeffektivnaja lazernaja terapija» [The basics of laser therapy]. T. 1. Moscow –Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»»; 2016. Russian.
14. Moskvina SV. Jeffektivnost' lazernoj terapii [The effectiveness of laser therapy]. Serija «Jeffektivnaja lazernaja terapija». T. 2. Moscow –Tver': Triada; 2014. Russian.
15. Moskvina SV, Kupeev VG. Lazernaja hromo- i cvetoterapija [Laser chromo- and color therapy]. Moscow – Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»»; 2007. Russian.
16. Moskvina SV, Nasedkin AN, Osin AJ, Han MA. Lazernaja terapija v pediatrii [Laser therapy in pediatrics]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «JeKSMO»»; 2010. Russian.

17. Moskvin SV, Shajahmetova TA. Lazernaja terapija v pediatrii, osobennosti i shemy pri-menenija metoda (obzor literatury) [Laser therapy in pediatrics, features and patterns of application of the method (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Nov 07]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16270.
18. Pal'chik AB. Lekcii po nevrologii razvitiija [Lectures on developmental neurology]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. Russian.
19. Pal'chik AB, Shabalov NP. Gipoksicheski-ishemicheskaja jencefalopatija novorozhdennyh: rukovodstvo [Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn: a guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. Russian.
20. Panina OS, Chernenkov JuV, Rajgorodskij JM. Kompleksnaja fizioterapevticheskaja reabilitacija novorozhdennyh detej s porazheniem central'noj nervnoj sistemy [Integrated physiotherapy rehabilitation of newborns with damage to the central nervous system]. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija. 2014;1:13-6. Russian.
21. Plehanov LA, Zaharchuk JuS, et al. Pat. Russian Federation 2523689 RU, MPK A61B 5/11, A61B 5/00, G01N 33/48. Sposob diagnostiki narushenij dvizhenija u grudnyh detej s perinatal'nym porazheniem nervnoj sistemy [A method for the diagnosis of movement disorders in infants with perinatal damage to the nervous system]. № 2013114314/14. Zajavleno 29.03.2013. Opubl. 20.07.2014. Bjul. № 20.
22. Zaharchuk JuS, Plehanov LA, et al. Pat. Russian Federation 2595490 RU, MPK A61B 5/103. Sposob prognozirovaniija vysokogo riska zaderzhki formirovaniija dvigatel'nyh navykov u detej s perinatal'nym porazheniem golovnogogo mozga [A method for predicting a high risk of delayed formation of motor skills in children with perinatal brain damage]. № 2015121650/14. Zajavleno 05.06.2015. Opubl. 27.08.2016. Bjul. № 24.
23. Posledstvija perinatal'nogo porazhenija central'noj nervnoj sistemy s gidrocefal'nym i gipertenzionnym sindromom [The consequences of perinatal lesions of the central nervous system with hydrocephalic and hypertensive syndrome.]. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2016. Russian.
24. Semenova KA, Masjukova EM, Smuglij MJA. Klinika i reabilitacionnaja terapija detskih cerebral'nyh paralichej [Clinic and rehabilitation therapy for cerebral palsy]. Moscow: Medicina; 1972. Russian.
25. Skvorcov IA. Illjustrirovannaja nevrologija razvitiija [Illustrated neurology of development.]. Moscow: MEDpress-inform; 2014. Russian.
26. Son'kin VD, Tambovceva RM. Razvitie myshechnoj jenergetiki i rabotosposobnosti v onto-geneze [The development of muscle energy and performance in ontogenesis]. Moscow: LIBROKOM; 2011. Russian.
27. Cvetkov VA, Kotljarov VV, Borisenko ND. Lazerterapija v kompleksnom kurortnom lechenii detej s posledstvijami perinatal'nogo porazhenija golovnogogo mozga [Laser therapy in the complex spa treatment of children with the consequences of perinatal brain damage]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 1996;4:11-3. Russian.
28. Asagai Y. The effect of LLLT on bone metabolism in children with severe cerebral palsy (a secondary publication). Laser Therapy. 2014;23(4):243-7. DOI: 10.5978/islsm.14-OR-17
29. Asagai Y, Kanai H, Miura Y, Ohshiro T. Application of low reactive-level laser therapy (LLLT) in the functional training of cerebral palsy patients. Laser Therapy. 1994;6(4):195-201. DOI: 10.5978/islsm.94-OR-14
30. Asagai Y, Yamamoto K, Ohshiro T, Ohshiro T. Investigation regarding prevention of insufficiency fractures in children with severe cerebral palsy by light-emitting diode (LED) irradiation. Laser Therapy. 2014;23(2):121-8. DOI: 10.5978/islsm.14-OR-10
31. Dabbous OA, Mostafa Y, El Noamany HA. Laser acupuncture as an adjunctive therapy for spastic cerebral palsy in children. Lasers in Medical Science. 2016;31(6):1061-7. DOI: 10.1007/s10103-016-1951-6
32. Giannasi LC, Matsui MY, de Freitas Batista SR. Effects of neuromuscular electrical stimulation, laser therapy and LED therapy on the masticatory system and the impact on sleep variables in cerebral palsy patients: a randomized, five arms clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 2012;13:71. DOI: 10.1186/1471-2474-13-71
33. Santos M, Diniz MB, Gouw-Soares SC. Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of masticatory muscles spasticity in children with cerebral palsy. J. of Biomedical Optics. 2016;21(2): 028001. DOI: 10.1117/1.JBO.21.2.028001
34. Santos MTBR., Nascimento KS, Carazzato S. Efficacy of photobiomodulation therapy on masseter thickness and oral health-related quality of life in children with spastic cerebral palsy. Lasers in Medical Science. 2017;32(6):1279-88. DOI: 10.1007/s10103-017-2236-4

Библиографическая ссылка:

Плекханов Л.А., Москвин С.В., Захарчук Ю.С., Шаяхметова Т.А. Немедикаментозная профилактика двигательных нарушений у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы различного генеза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-1.pdf> (дата обращения: 03.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16600.*

Bibliographic reference:

Plekhanov LA, Moskvin SV, Zakharchuk YuS, Shayakhmetova TA. Nemedikamentoznaja profilaktika dvigatel'nyh narushenij u detej s perinatal'nym porazheniem central'noj nervnoj sistemy razlichnogo geneza [Non-drug prevention of motor disorders in children with perinatal affection of the central nervous system of various genesis]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Mar 03];2 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16600.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА СУШЕНИЦЫ ТОПЯНОЙ
(БОЛОТНОЙ) (*GNAFALIUM ULIGINOSUM L.*; СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – *ASTERACEAE*)
(СООБЩЕНИЕ V)

А.А. ХАДАРЦЕВ^{**}, В.В. ПЛАТОНОВ^{*}, В.А. ДУНАЕВ^{**}, Г.Т. СУХИХ^{***}, М.А. ШАТСКИЙ^{*},
М.В. ВОЛОЧАЕВА^{***}

^{*} ООО «Террапромвест», ул. Перекопская, д.5б, г. Тула, 300045, Россия.

^{**} ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300028, Россия

^{***} ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ул. Опарина, д.4, г. Москва, 117513, Россия

Аннотация. Введение. Впервые выполнено подробное исследование химического состава ацетонового экстракта сушеницы топяной (болотной), продукта, полученного после исчерпывающей экстракции последней n-гексаном, толуолом и хлороформом. **Материалы и методы исследования.** Хромато-масс-спектрометрией в данном экстракте было идентифицировано 63 индивидуальных соединения; определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы. **Результаты и их обсуждение.** Основу ацетонового экстракта составляют стерины, сложные эфиры, спирты и альдегиды, содержание которых в нем: 52,27; 11,30; 8,02 и 5,05 (масс. % от экстракта), соответственно. Количество карбоновых кислот, гликозидов, кетонов, фенолов, соответственно (масс. % от экстракта): 4,92; 2,15; 0,57; 2,14. В составе стеринов доминируют (масс. % от суммы стеринов): *Stigmasta-3,5-diene* (38,6); *Cholest-5-en-3-ol (3β)-, carbonochloridate*; *Cholest-2-ene*; *Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3β)*; *Cholestu-3,5-dien-7-one* (17,60); велика доля *Vitamin E* (5,53) и *Friedelan-3-one* (5,93). Особенностью углеводов ($C_{11}-C_{23}$) является существенное содержание в их углеводородной цепи двойных и тройных связей, бромзамещенных структур. Карбоновые кислоты (C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{18}) в основном представлены предельными (C_{14} , C_{15} , C_{16}) и одной непредельной *Linoelaidic acid* (C_{18}); доминирует *Hexadecanoic acid* (C_{16}) – (50,20 масс. % от суммы кислот). Эфиры в основном образованы *Oxalic* и *Phthalic acid*; преобладают одноатомные предельные спирты (4,13 масс. % от экстракта) с длинной углеводородной цепью C_{16} , C_{17} , C_{20} , C_{28} , на долю циклических спиртов приходится 1,01 (масс. % от экстракта). **Выводы.** Идентифицирован только один представитель гликозидов: *β-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro*; два – кетонов и фенолов.

Ключевые слова: сушеница топяная (болотная), хромат-масс-спектрометрия.

CHEMICAL COMPOSITION OF ETHANOL EXTRACT OF THE MARSH CUDWEED
(*GNAFALIUM ULIGINOSUM L.*; *ASTERACEAE*) (BRIEF REPORT V)

A.A. KHADARTSEV^{**}, V.V. PLATONOV^{*}, V.A. DUNAEV^{**}, G.T. SUKHIKH^{***},
M.A. SHATSKY^{*}, M.V. VOLOCHAEVA^{***}

^{*} LLC "Terraprominvest", Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

^{**} FSBEI HPE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

^{***} FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after
V.I. Kulakov", Oparin Str., 4, Moscow, 117513, Russia

Abstract. For the first time, the authors performed a detailed study of the chemical composition of the acetone extract of dried marsh cudweed, a product obtained after exhaustive extraction of the latter with n-hexane, toluene, and chloroform. In this extract 63 individual compounds were identified by chromatography-mass spectrometry; their quantitative content was determined; mass spectra and structural formulas were obtained. The basis of the acetone extract is sterols, esters, alcohols and aldehydes, the content of which is: 52.27; 11.30; 8.02 and 5.05 (wt. % of extract), respectively. The amount of carboxylic acids, glycosides, ketones, phenols was, respectively, (wt. % from the extract): 4.92; 2.15; 0.57; 2.14. In the composition of sterols dominate (wt. % of the amount of sterols): *Stigmasta-3,5-diene* (38.6); *Cholest-5-en-3-ol (3β)-, carbonochloridate*; *Cholest-2-ene*; *Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3β)*; *Cholestu-3,5-dien-7-one* (17.60); significant proportion of *Vitamin E* (5.53) and *Friedelan-3-one* (5.93). A feature of hydrocarbons ($C_{11}-C_{23}$) is the significant content of double and triple bonds, bromine-substituted structures in their hydrocarbon chain. Carboxylic acids (C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{18}) are mainly represented by the limiting (C_{14} , C_{15} , C_{16}) and one unsaturated *Linoelaidic acid* (C_{18}); *Hexadecanoic acid* (C_{16}) - (50.20 wt.% of the sum of acids) dominates. Esters are mainly formed by *Oxalic* и *Phthalic acid*. Monohydric saturated alcohols predominate (4.13 wt.% from the extract) with a long hydrocarbon chain C_{16} , C_{17} , C_{20} ,

C₂₈; the proportion of cyclic alcohols is 1.01 (wt.% from the extract). Only one representative of glycosides has been identified: *β-D-Glucopyranose, 1.6-anhydro*; two are ketones and phenols.

Keywords: marsh cudweed, chromatography-mass spectrometry.

Введение. Природа сырья, его химический состав и фармакологическое действие препаратов на его основе в соответствии с литературными данными [1-9].

Цель исследования – с привлечением хромато-масс-спектрометрии расширить набор известных соединений, определить их количественное содержание, особенности структурной организации на основе полученных масс-спектров и структурных формул; новых направлений фармакологического действия препаратов ацетонового экстракта сушеницы топяной (болотной) с учетом особенностей химического состава, количественного содержания и структуры вновь идентифицированных соединений.

Материалы и методы исследования. Экстракция осуществлялась в аппарате Сосклета в присутствии ацетона с массовой долей 97,5%; массовое соотношение сырье: ацетон 1:10. Процесс экстракции заканчивался при достижении постоянства показания коэффициента преломления раствора, равного исходному значению растворителя.

Ацетон отгонялся под вакуумом в роторном испарителе модели *RE-52AA Rotary Evaporator*. Остаток взвешивался и подвергался хромато-масс-спектрометрии. Условия анализа: хромато-масс-спектрометрия осуществлялась с использованием газового хроматографа *GC-2010*, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMS Solution 4.11*.

Идентификация и количественное определение содержания соединений проводились 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. Выход ацетонового экстракта – 28 (масс. % от сухого сырья).

Хроматограмма экстракта дана на рис. 1.

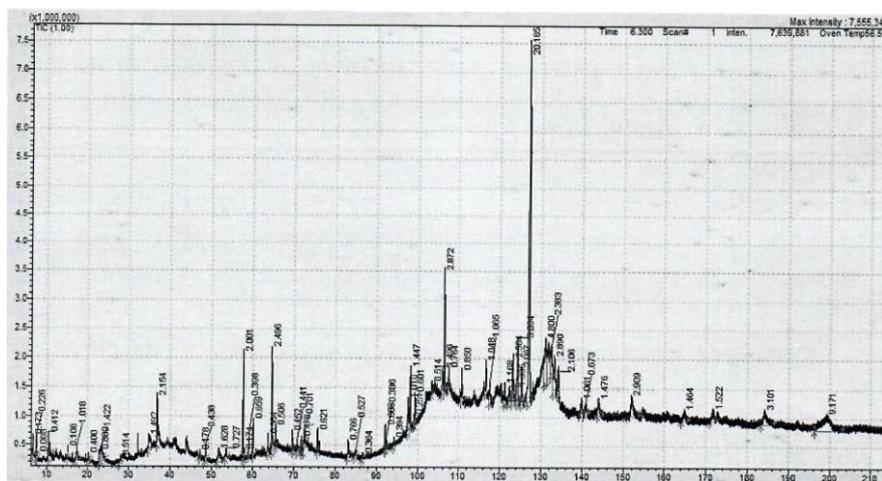


Рис.1. Хроматограмма

Перечень идентифицированных соединений и их количественное содержание (масс. % от экстракта) приведены в табл. 1, данные которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Количественное распределение групп соединений (масс. % от экстракта) следующее: стерины (52,27); сложные эфиры (11,30); спирты (8,02); альдегиды (5,05); углеводороды (8,50); карбоновые кислоты (4,98); гликозиды (2,15); фенолы (2,14); кетоны (0,97).

Стерины характеризуются большим разнообразием структур, таких как: *Cholestan, Ergostan, Cyclolanostan, Fridelan, Pregnan, α-Tocopherol, γ-Sitosterol* и *γ-Sitostenon, 24-Norursa-3,12-diene*. По количественному содержанию преобладают *Stigmasta-3,5-diene* составляющие 20.17 (масс. % от экстракта); *9,19-Cyclolanostan-3-ol, acetate*, (3.β.) – 4.80 (масс. % от экстракта); велика доля *Vitamin-E (α-Tocopherol)* – 5,53 и *Fridelan-3-one* – 5,93 (масс. % от суммы стеринов).

Углеводороды образованы углеводородными цепями от C_{11} до C_{23} с доминированием алканов (C_{11} , C_{20}) – 40,24 и алкенов (C_{17} , C_{18} , C_{21} , C_{23}) – 37,53 (масс. % от суммы углеводородов); количество циклоалканов, алканов (C_{11} , C_{14}) и аренов (*o*- и *n*-Xylen) соответственно: 12,0; 5,65; 4,70 (масс. % от суммы углеводородов). Идентифицированы хлор- и бромзамещенные углеводороды.

В образовании сложных эфиров участвовали: *Acetic*, *Oxalic*, *Phthalic*, *Hexadecanoic acid*; доминирует *Undec-10-ynoic acid*, *tetradecyl ester*, на долю которого приходится 81,15 (масс. % от суммы эфиров). Спирты представлены производными углеводородов с длиной цепи от C_{16} (*1-Hexadecanol*) до C_{28} (*1-Octacosanol*), обнаружены C_{19} (*cis-Nonadecanol-1*), C_{20} (*Eicosanol-1*) и C_{17} – (*R*)-(-)-*14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol*, включающий в цепь тройную связь.

Альдегиды в основном являются производными предельных алканов от C_{15} до C_{21} , с преобладанием *cis-9-Hexadecenal* – 1,45 (масс. % от экстракта).

Гликозиды представлены: β -*D-Glucopyranose*, *1,6-anhydro*; фенолы: *2-Methoxy-4-vinylphenol* и *4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol*; кетоны: *Z-28-Heptatriaconten-2-one* и *Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one*, *4,6,6-trimethyl-*, (*1S*).

Таблица 1

Список соединений

№	Retention time	Area %	Compound Name
1	6.584	0.17	<i>p</i> -Xylene
2	7.395	0.23	<i>o</i> -Xylene
3	7.625	0.09	<i>Octane</i> , 2,5,6-trimethyl-
4	10.312	0.41	<i>1-Butyl(dimethyl)silyloxypropane</i>
5	15.065	0.11	<i>Oxalic acid</i> , <i>isobutyl nonyl ester</i>
6	17.310	1.02	<i>1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane</i>
7	20.128	0.40	<i>Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one</i> , 4,6,6-trimethyl-, (<i>1S</i>)-
8	22.918	0.80	<i>Benzofuran</i> , 2,3-dihydro-
9	23.432	1.42	<i>tert-Butyldimethylsilylacetate</i>
10	28.002	0.51	<i>2-Methoxy-4-vinylphenol</i>
11	34.855	1.49	<i>1,3-Propanediol</i> , 2-(<i>hydroxymethyl</i>)-2-nitro-
12	36.874	2.15	<i>.beta.-D-Glucopyranose</i> , 1,6-anhydro-
13	47.235	0.18	<i>2-Octylcyclopropene-1-heptanol</i>
14	48.680	0.44	<i>Cyclodecanol</i>
15	51.837	1.63	<i>4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol</i>
16	53.524	0.73	<i>Tetradecanoicacid</i>
17	57.659	2.00	<i>3-Eicosyne</i>
18	57.997	0.17	<i>Z-28-Heptatriaconten-2-one</i>
19	59.078	0.40	(<i>R</i>)-(-)- <i>14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol</i>
20	60.052	0.66	<i>7-Octadecyne</i> , 2-methyl-
21	63.707	0.36	<i>Dibutylphthalate</i>
22	64.610	2.50	<i>n-Hexadecanoicacid</i>
23	65.534	0.51	<i>Ethyl 9-hexadecenoate</i>

24	69.583	0.45	<i>1-Hexadecanol</i>
25	70.709	0.44	<i>Levomenthol</i>
26	71.713	0.48	<i>1,8,11-Heptadecatriene, (Z,Z)-</i>
27	72.341	0.70	<i>Linoelaidicacid</i>
28	75.702	0.62	<i>10-Heneicosene (c,t)</i>
29	83.078	0.77	<i>1-Eicosanol</i>
30	85.008	0.53	<i>cis-9-Hexadecenal</i>
31	86.727	0.36	<i>Pentadecanal-</i>
32	92.158	0.61	<i>9-Tricosene, (Z)-</i>
33	92.504	0.39	<i>2-Bromotetradecane</i>
34	94.253	0.39	<i>Cyclododecanol</i>
35	97.634	1.01	<i>n-Nonadecanol-1</i>
36	98.199	1.45	<i>cis-9-Hexadecenal</i>
37	99.033	0.25	<i>Phthalic acid, cyclohexyl 2-pentyl ester</i>
38	99.346	0.60	<i>Henicosanal</i>
39	103.411	0.51	<i>(E)-Dodec-2-enyl ethyl carbonate</i>
40	105.924	1.50	<i>Octacosanol</i>
41	106.368	2.87	<i>Heptadecanolide</i>
42	107.513	0.76	<i>9-Eicosyne</i>
43	110.753	0.85	<i>6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-</i>
44	116.579	1.05	<i>Palmitoleicacid</i>
45	117.534	1.06	<i>Ergost-5-en-3-ol, acetate, (3.beta.,24R)-</i>
46	121.253	1.17	<i>24-Norursa-3,12-diene</i>
47	122.309	1.34	<i>Methyl (25rs)-3.beta.-acetox-5-cholesten-26-oate</i>
48	123.109	2.58	<i>Cholest-2-ene</i>
49	124.227	3.09	<i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.), carbonochloridate</i>
50	125.268	2.07	<i>Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-</i>
51	127.014	20.17	<i>Stigmasta-3,5-diene</i>
52	131.060	4.80	<i>9,19-Cyclolanost-24-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-</i>
53	132.553	2.38	<i>9,19-Cyclolanostan-3-ol, acetate, (3.beta.)-</i>
54	133.220	2.89	<i>Vitamin E</i>
55	134.153	2.11	<i>2-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexa-1,3,5-trienyl]cyclohex-1-en-1-carboxaldehyde</i>
56	139.845	1.06	<i>Pregna-5,16-dien-20-one, 3-(acetyloxy)-16-methyl-, (3.beta.)-</i>
57	140.806	0.67	<i>9,19-Cyclolanostan-3-ol, 24-methylene-, (3.beta.)-</i>
58	143.973	1.48	<i>cis-1-Chloro-9-octadecene</i>
59	151.970	2.91	<i>.gamma.-Sitosterol</i>
60	164.811	1.46	<i>Cholesta-3,5-dien-7-one</i>
61	171.707	1.52	<i>.gamma.-Sitostenone</i>
62	184.300	3.10	<i>Friedelan-3-one</i>
63	199.360	9.17	<i>Undec-10-ynoic acid, tetradecyl ester</i>

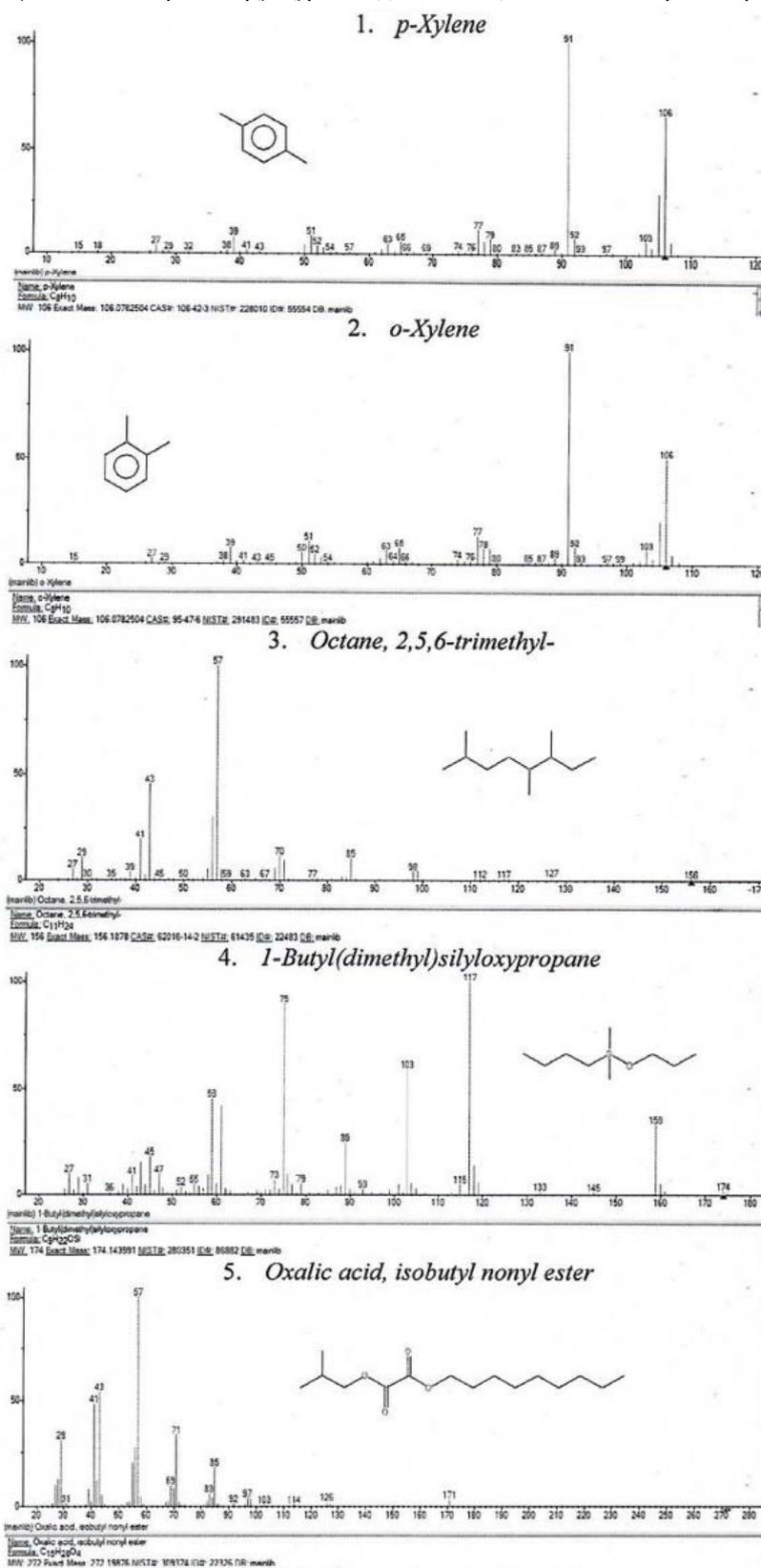
Данные структурно-группового количественного распределения соединений ацетонового экстракта, особенности структурной организации стеринов, углеводов и сложных эфиров, а также карбоновых кислот, спиртов, альдегидов и кетонов дают основание для достаточно научно-обоснованного указания основных направлений фармакологического действия препаратов на основе ацетонового экстракта сушеницы топяной (болотной). Несомненно, при этом велика роль идентифицированных в составе экстракта стеринов, углеводов, сложных эфиров, карбоновых кислот и фенолов.

Стерины – производные циклопентанпергидрофенантрена способны проявлять кардиотоническое, слабительное, бактерицидное и другие виды фармакологического действия. Стероиды участвуют в построении внутренних мембран клеток (ситостеролы, стигмастеролы, эргостеролы, прегнаны, фриделаны, содержащие в качестве функциональных групп спиртовые и кетонные).

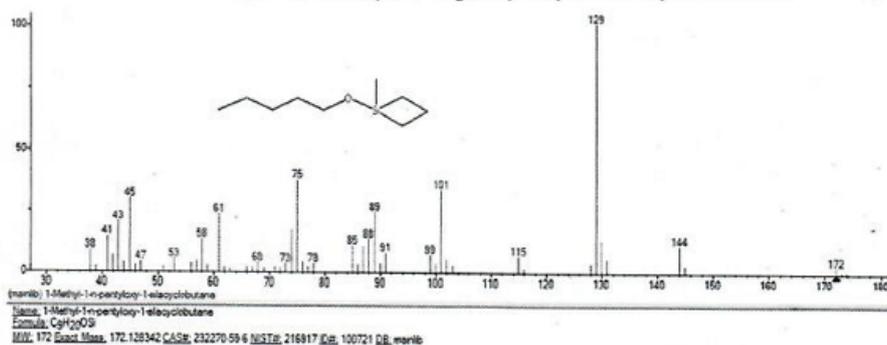
Следует принять во внимание достаточно высокое содержание в экстракте витамина *E*, составляющее 5,53 (масс. % от суммы стеринов). Полагают, что главной, и возможно, единственной физиологической функцией витамина *E* является защита эссенциальных ненасыщенных жирных кислот в различных тканях, особенно в печени, от пероксидазного окисления, то есть антиоксидантный эффект. Витамин *E* является элементом биохимической защиты антиоксидантной системы (включающий также супероксиддисмутазу, глутатион и селен и др.); принимают участие в различных реакциях, в которых исходным материалом для синтеза служат ненасыщенные жирные кислоты.

Антиоксидантное (мембраностабилизирующее, цитозащитное) действие еще более сильное, чем у других соединений, проявляется у фенолов, которые наряду со стеринами, углеводородами, сложными эфирами, идентифицированы в составе изученного экстракта. Это действие обусловлено противорадикальной активностью, за счет наличия в структуре фенолов гидроксильных групп, образующих сопряженную систему с двойными связями бензольного кольца. Легко образуется высокореакционная редокси-пара типа хинон-гидрохинон, вступающая в окислительно-восстановительные реакции со свободными радикалами, например, неэтерифицированными жирными кислотами с длинной углеводородной цепью, экзогенными

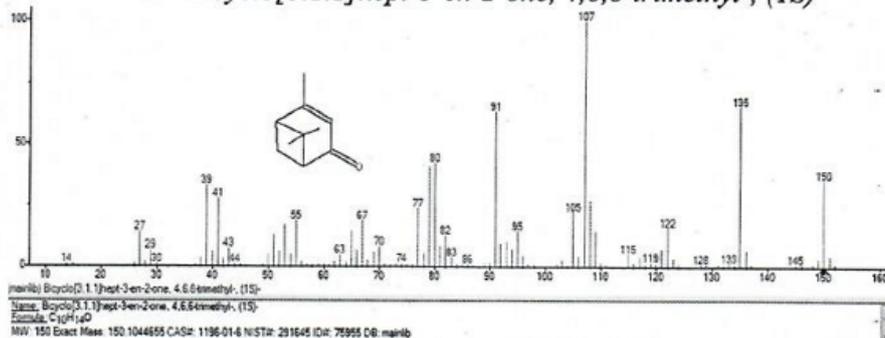
ядами, продуктами радиоллиза. Свободные радикалы способны необратимо повреждать мембраны клеток и внутриклеточных органелл, нуклеиновые кислоты, белки, производные углеводов, содержащие в цепи двойные и тройные связи. Присутствие таких углеводов в составе ацетонового экстракта весьма существенно, как в неэтерифицированном, то есть в свободном виде, так и этерифицированном (сложные эфиры). Масс-спектры и структуры соединений ацетонового экстракта приведены на рис. 2



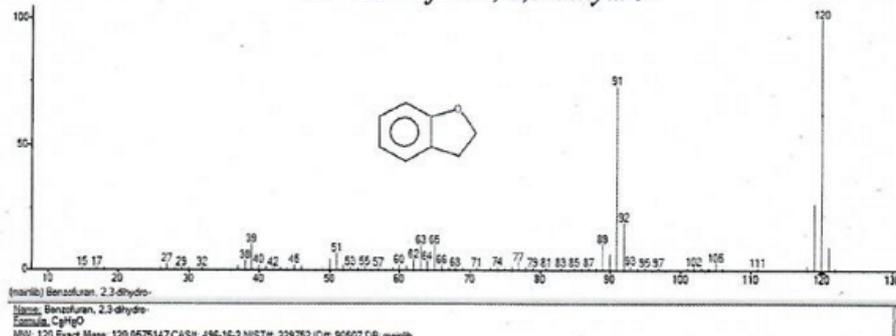
6. 1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane



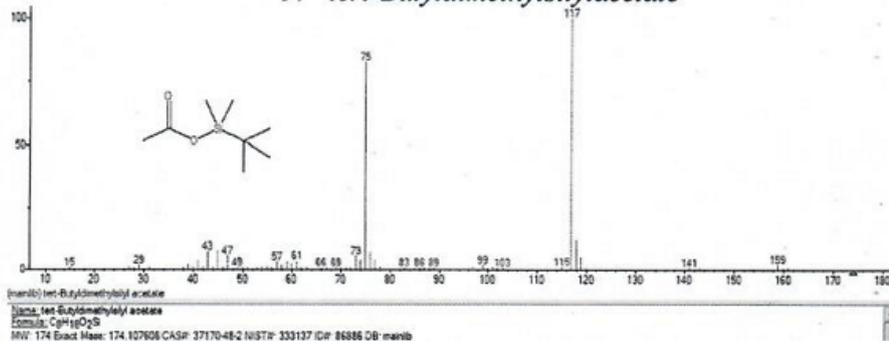
7. Bicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-one, 4,6,6-trimethyl-, (1S)-



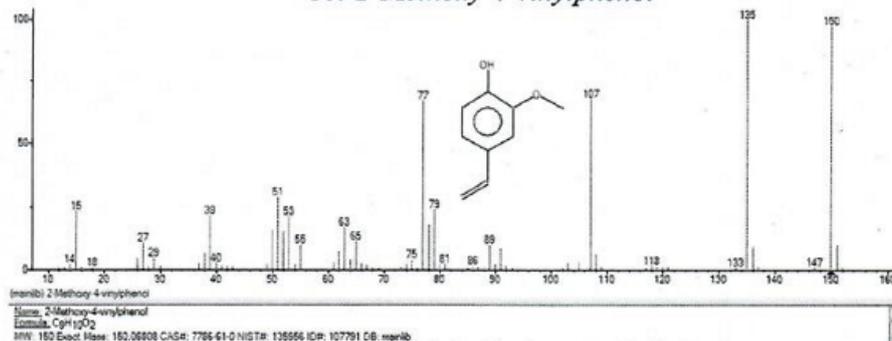
8. Benzofuran, 2,3-dihydro-



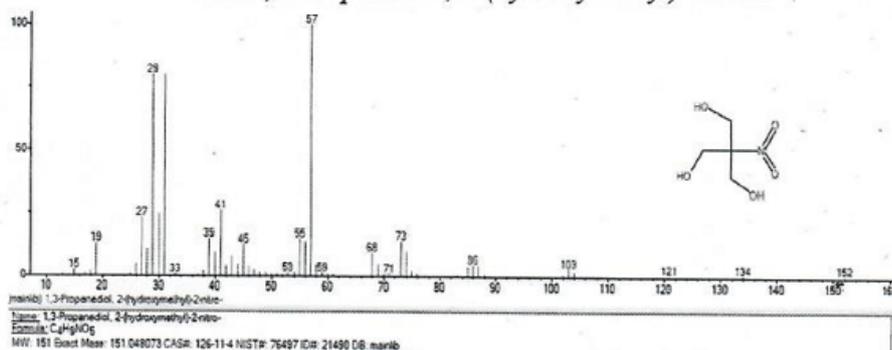
9. tert-Butyldimethylsilylacetate



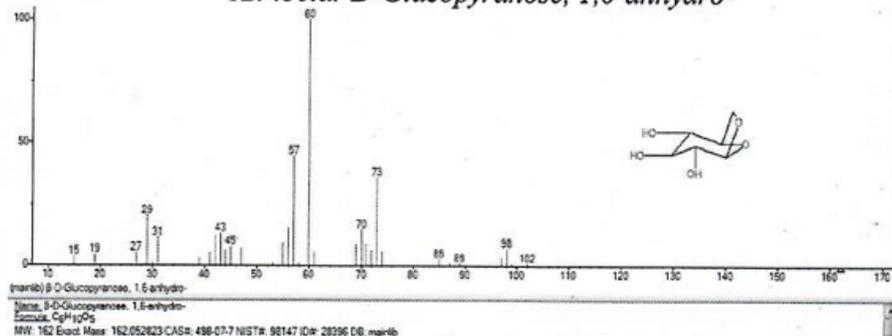
10. 2-Methoxy-4-vinylphenol



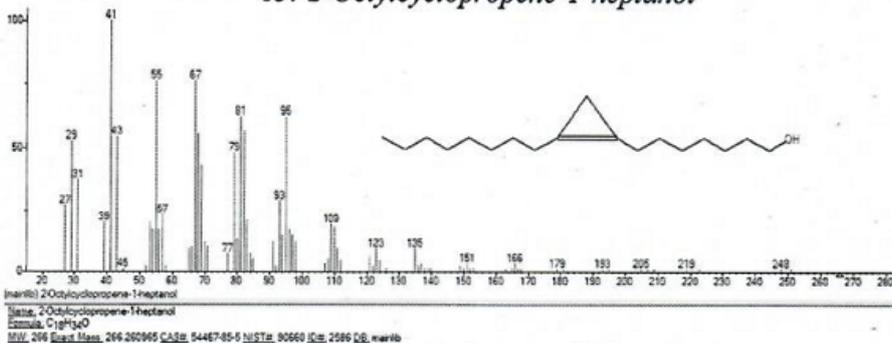
11. 1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-



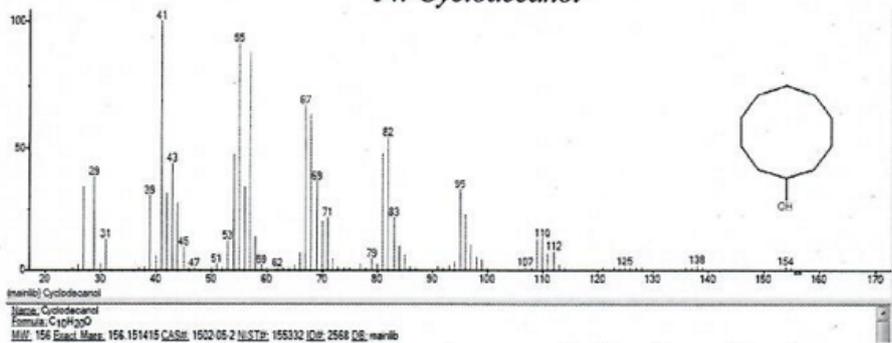
12. .beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-



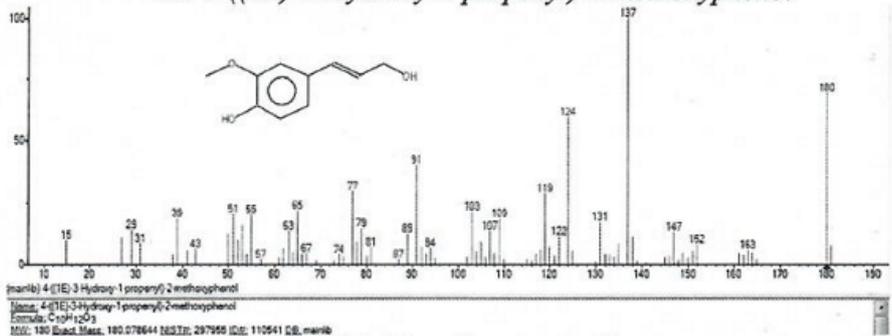
13. 2-Octylcyclopropene-1-heptanol



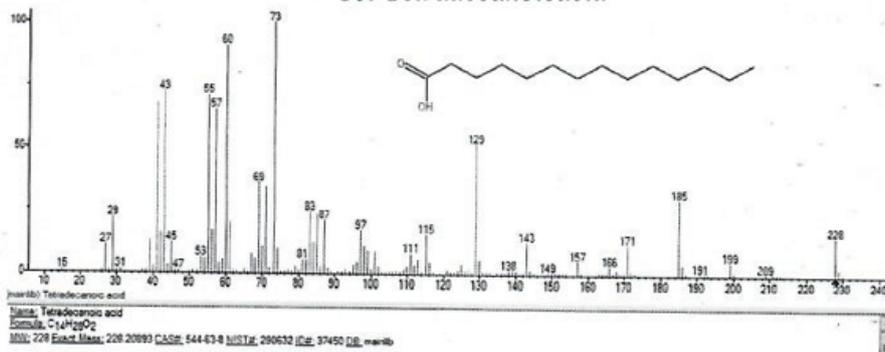
14. Cyclodecanol



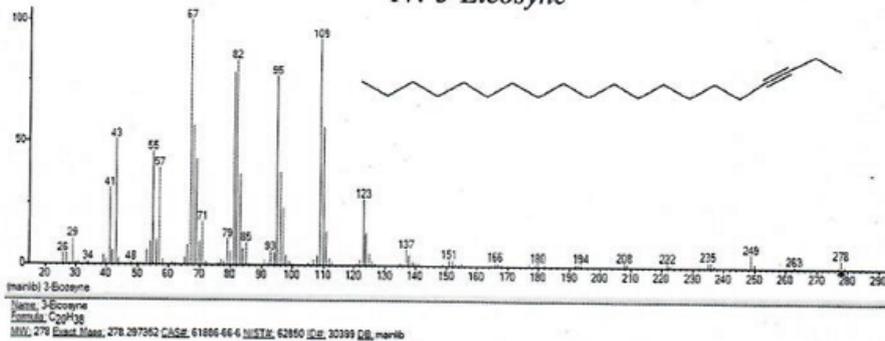
15. 4-((1E)-3-Hydroxy-1-propenyl)-2-methoxyphenol



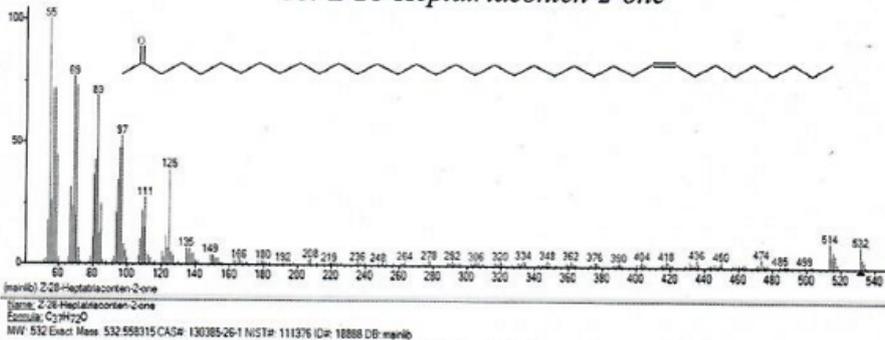
16. *Tetradecanoic acid*



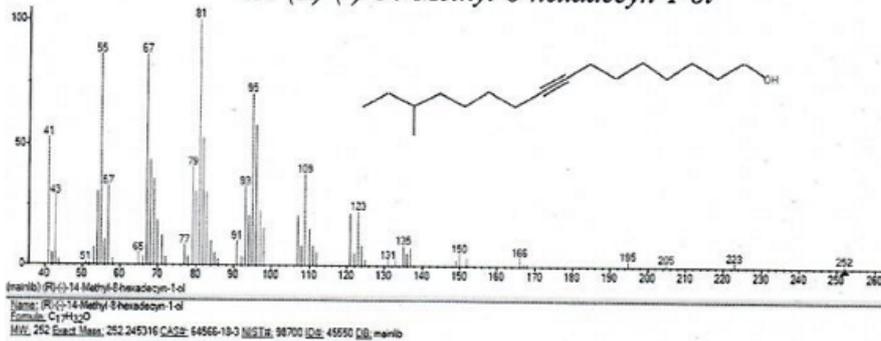
17. *3-Eicosyne*



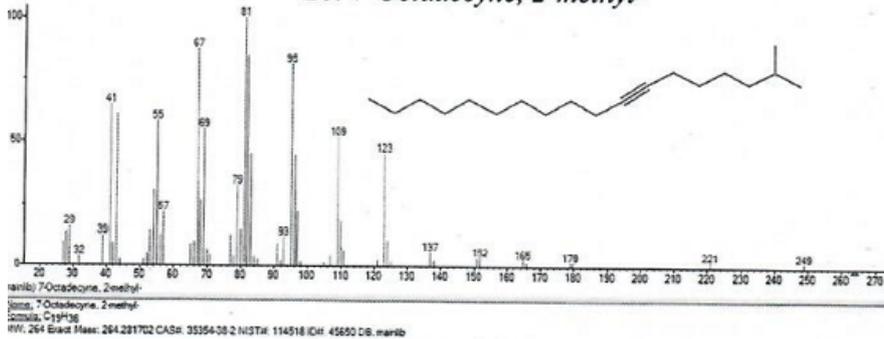
18. *Z-28-Heptatriaconten-2-one*



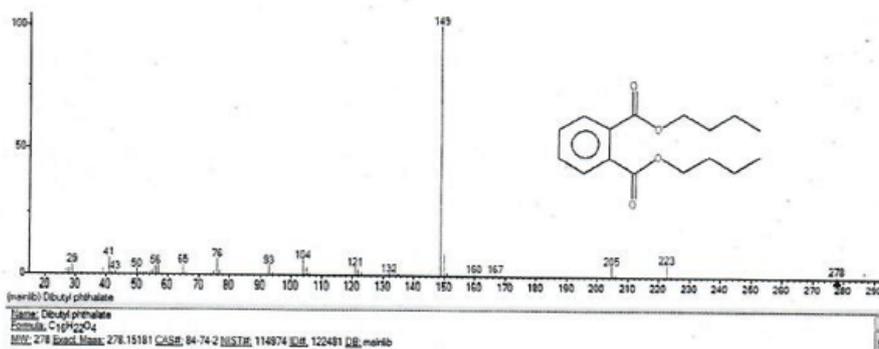
19. *(R)-(-)-14-Methyl-8-hexadecyn-1-ol*



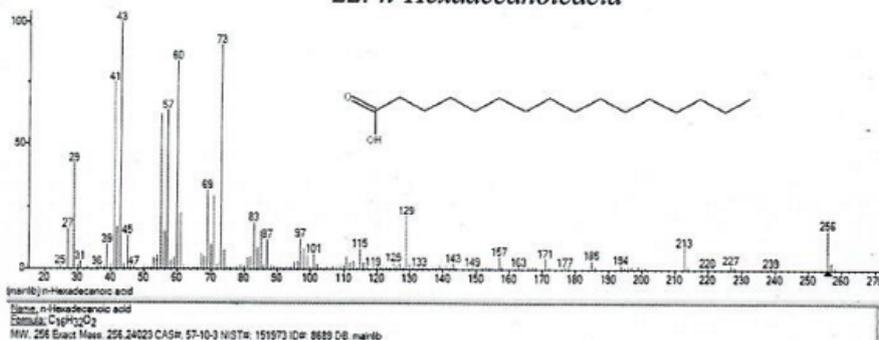
20. *7-Octadecyne, 2-methyl-*



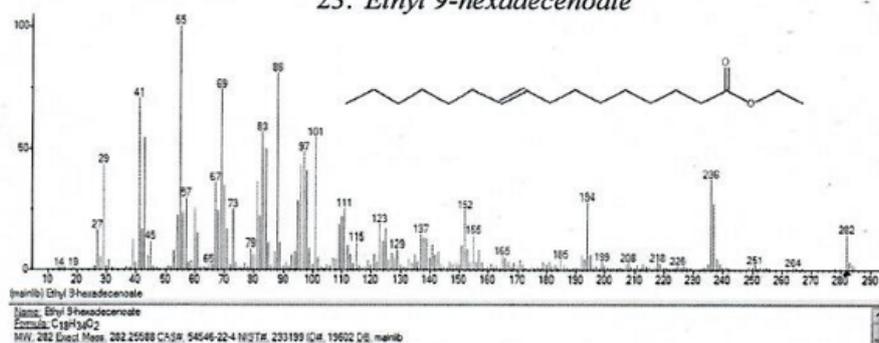
21. Dibutylphthalate



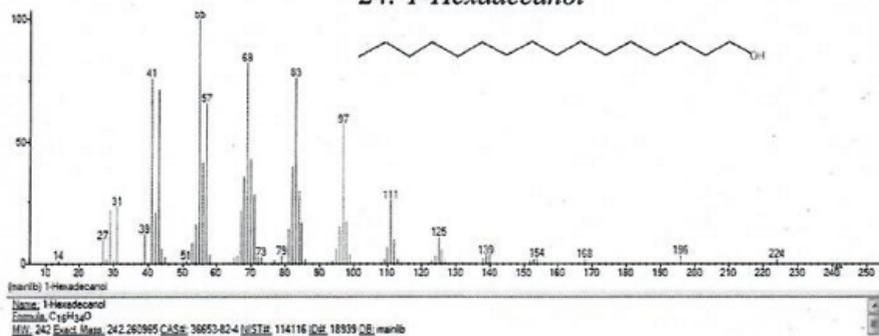
22. n-Hexadecanoic acid



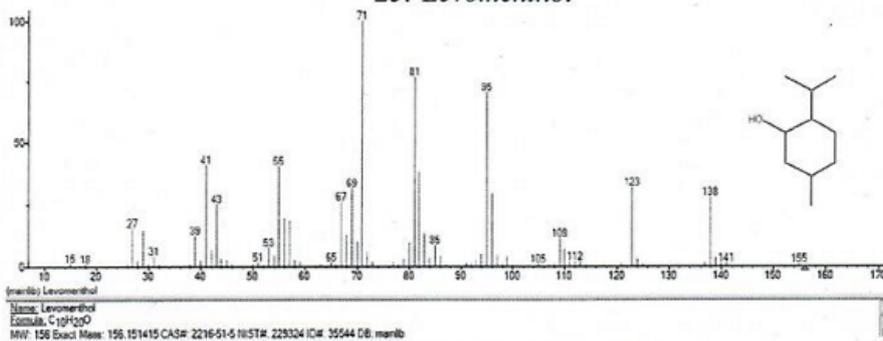
23. Ethyl 9-hexadecenoate



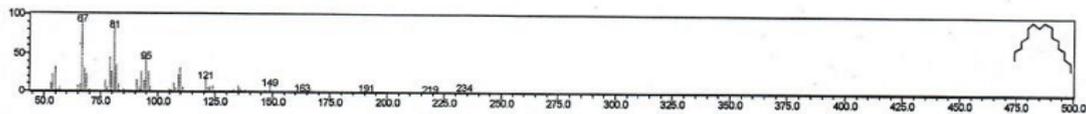
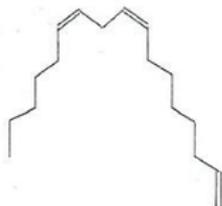
24. 1-Hexadecanol



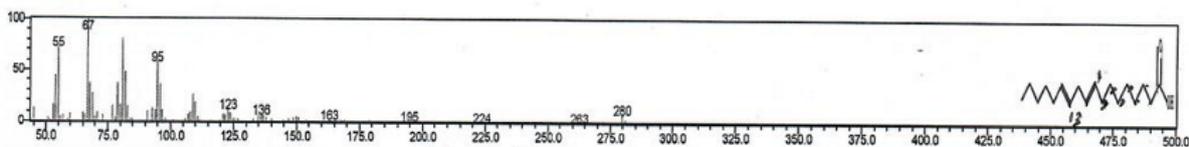
25. Levomenthol



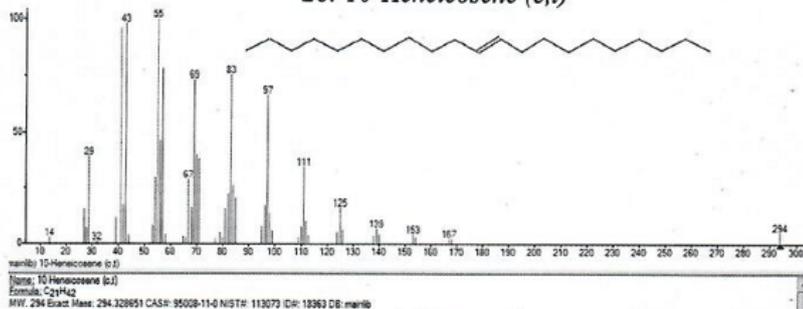
26. 1,8,11-Heptadecatriene, (Z,Z)-



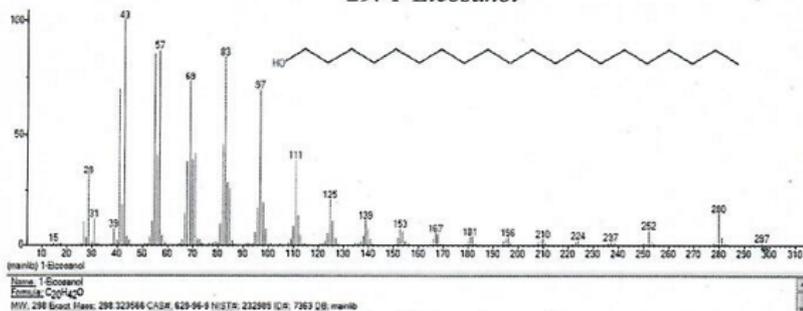
27. Linoelaidic acid



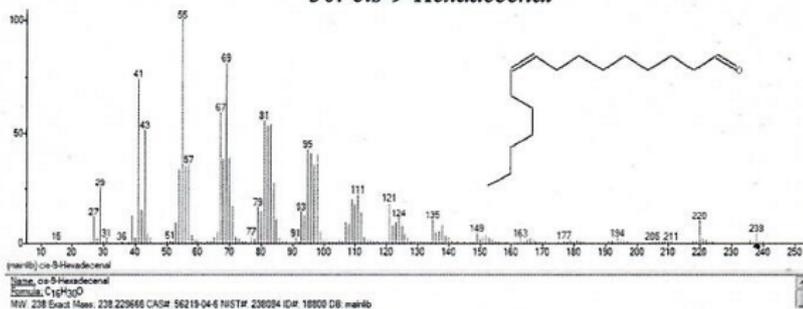
28. 10-Heneicosene (c,t)



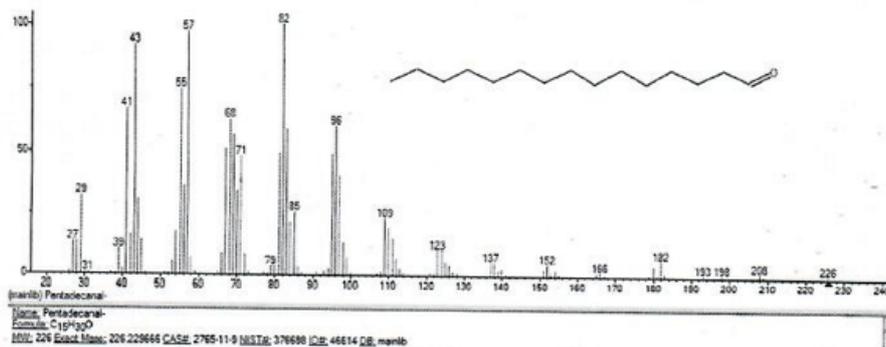
29. 1-Eicosanol



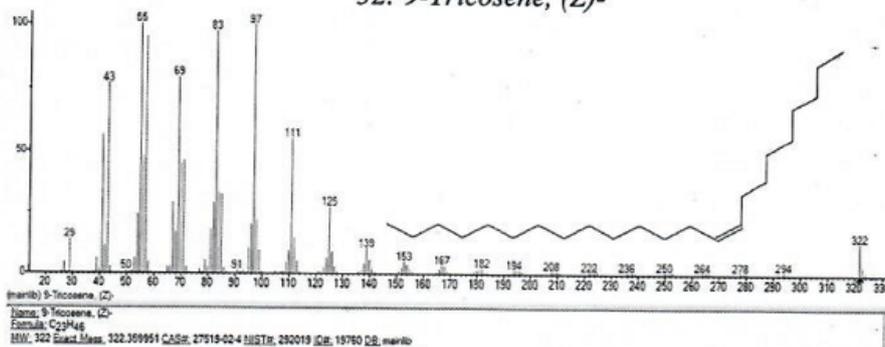
30. cis-9-Hexadecenal



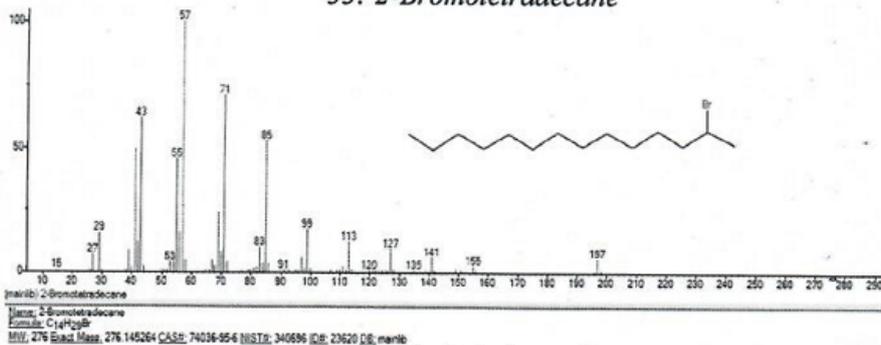
31. *Pentadecanal-*



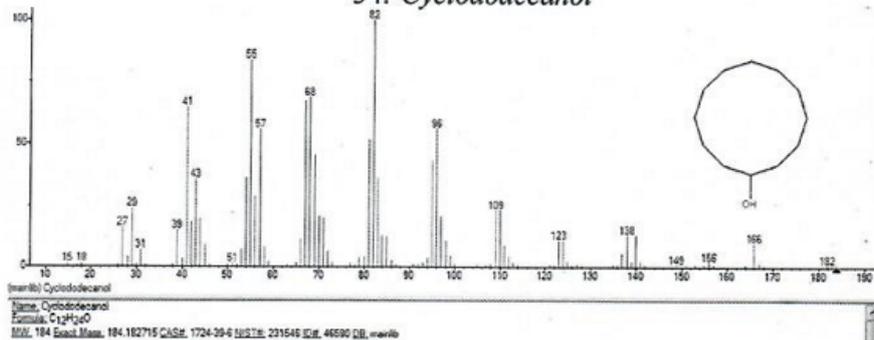
32. *9-Tricosene, (Z)-*



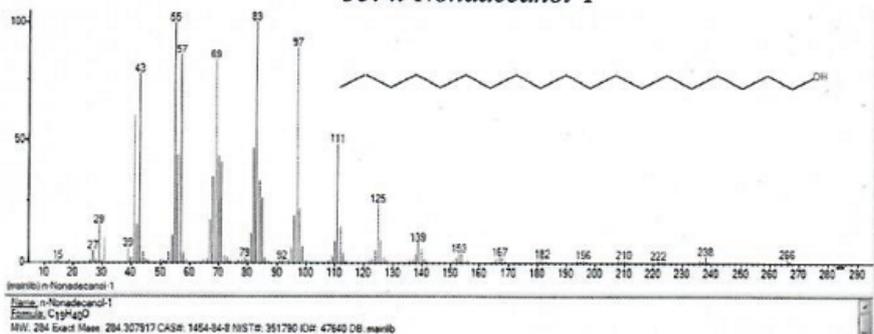
33. *2-Bromotetradecane*

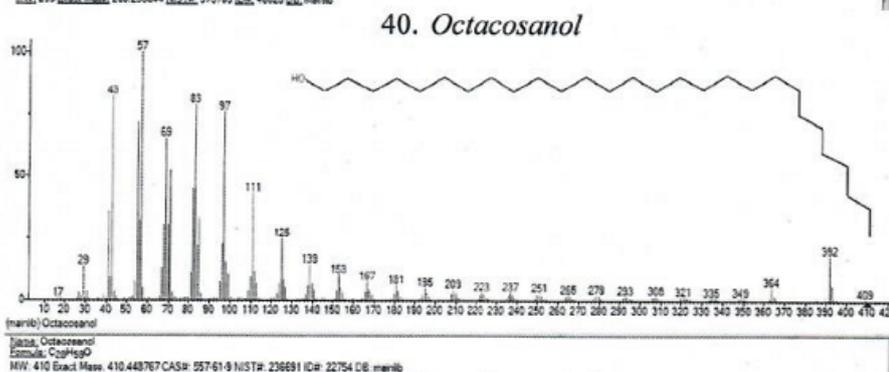
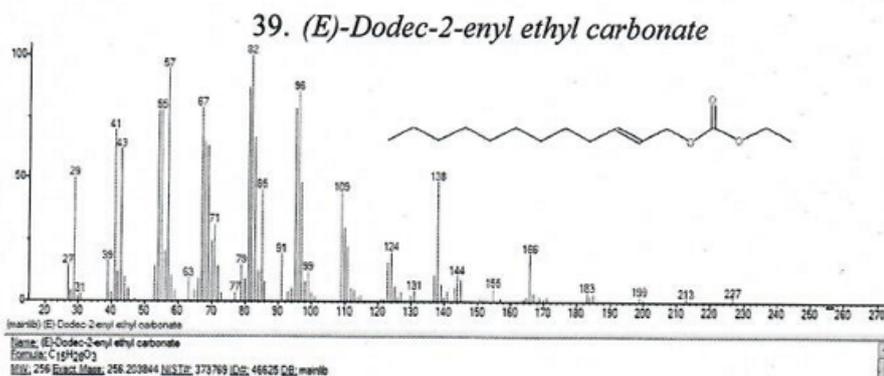
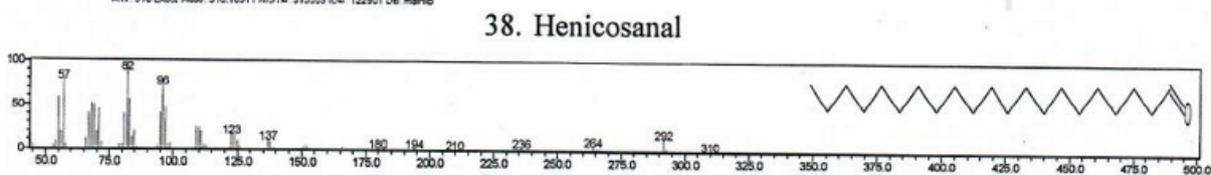
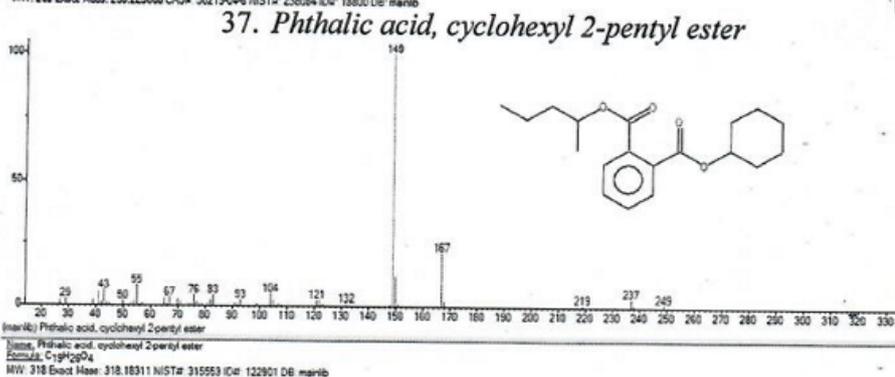
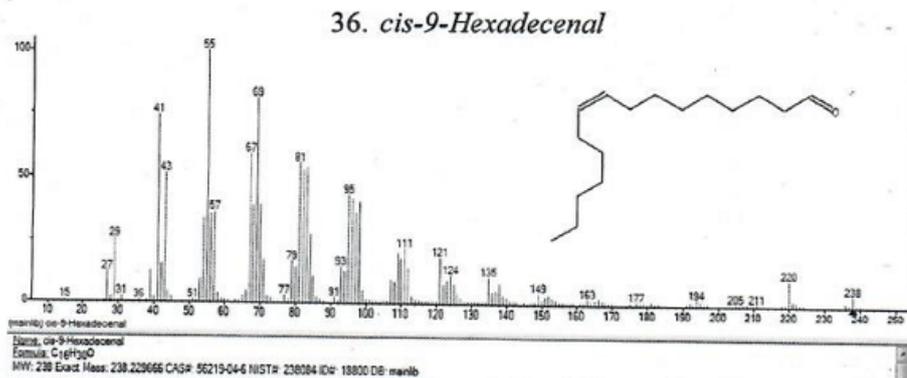


34. *Cyclododecanol*

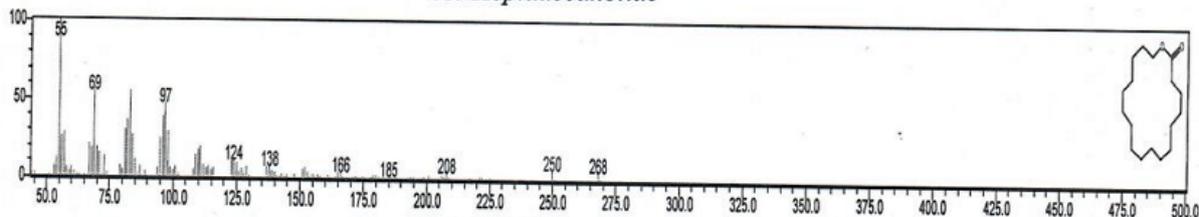


35. *n-Nonadecanol-1*

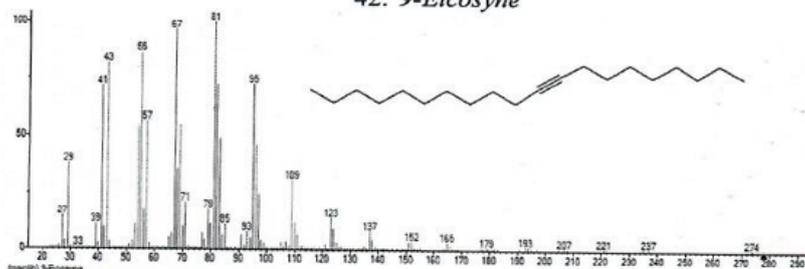




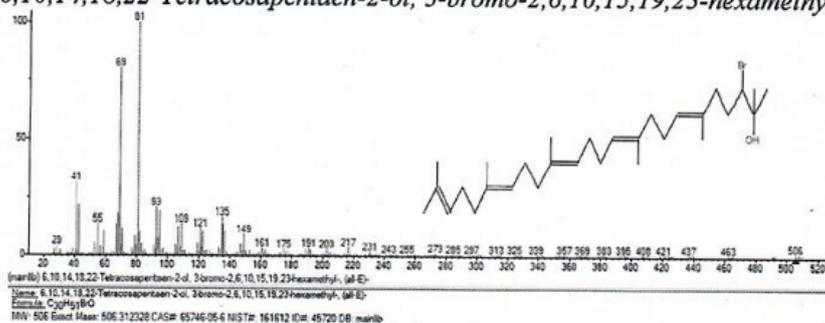
41. *Heptadecanolide*



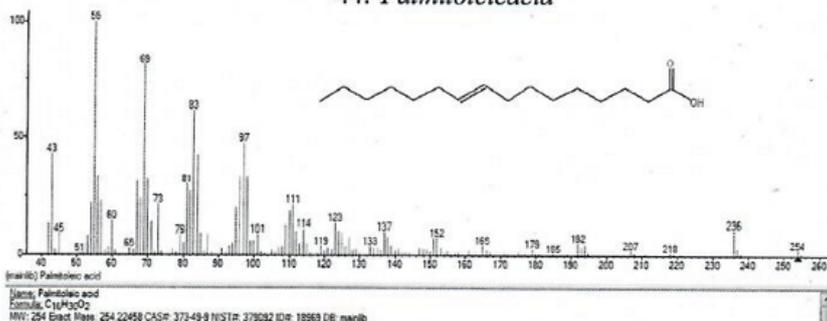
42. *9-Eicosyne*



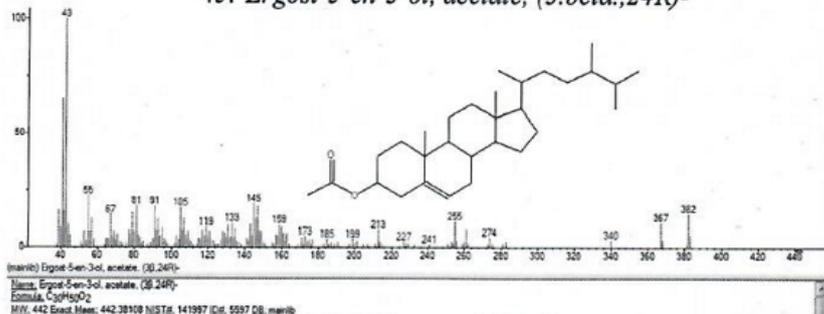
43. *6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-*



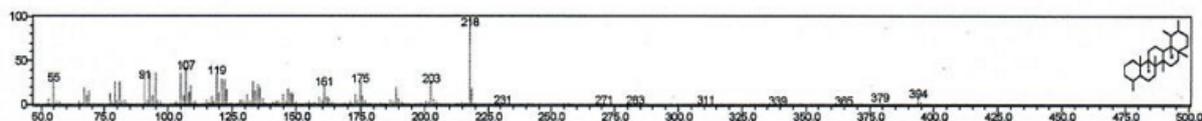
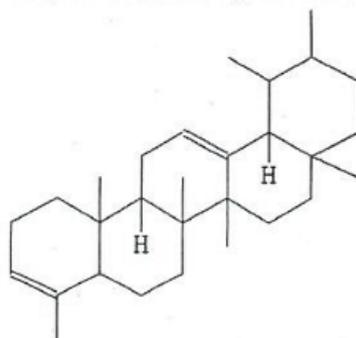
44. *Palmitoleic acid*



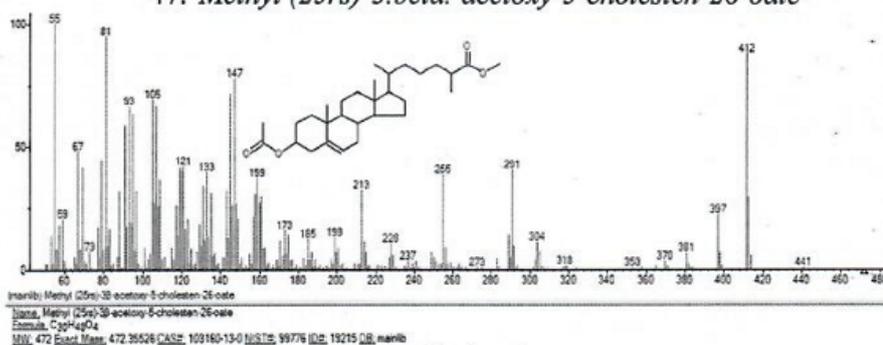
45. *Ergost-5-en-3-ol, acetate, (3.beta.,24R)-*



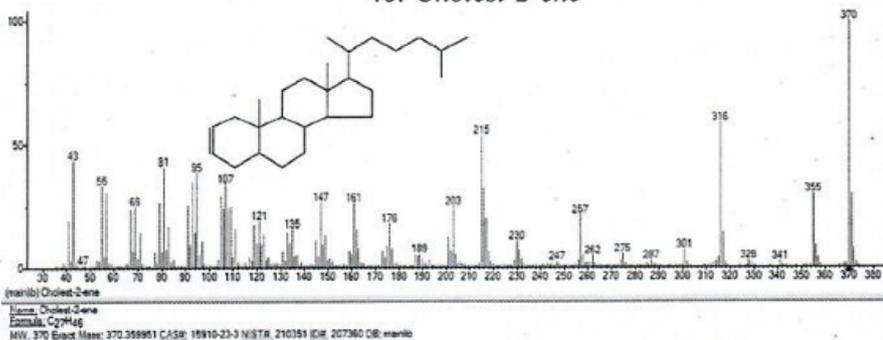
46. 24-Norursa-3,12-diene



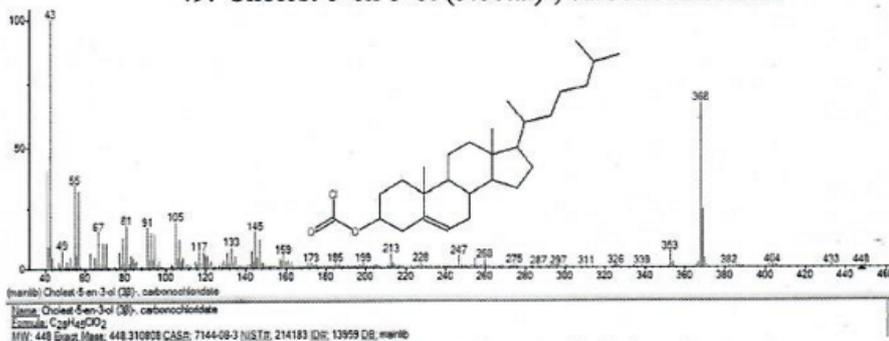
47. Methyl (25rs)-3.beta.-acetoxyl-5-cholesten-26-oate



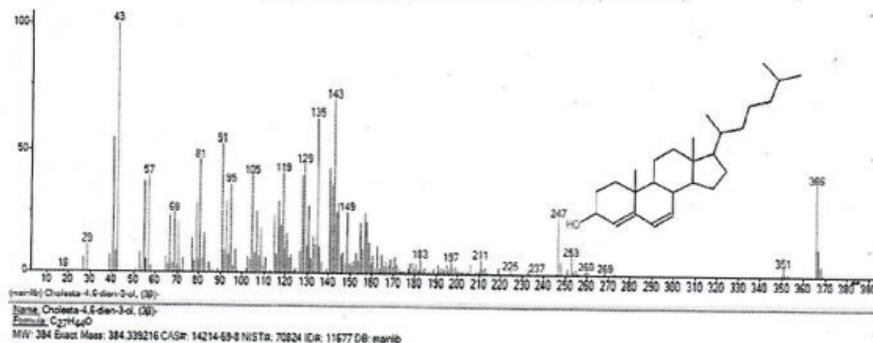
48. Cholest-2-ene



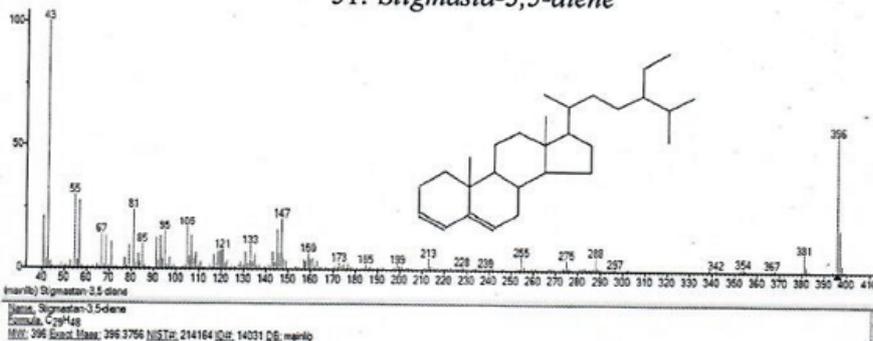
49. Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate



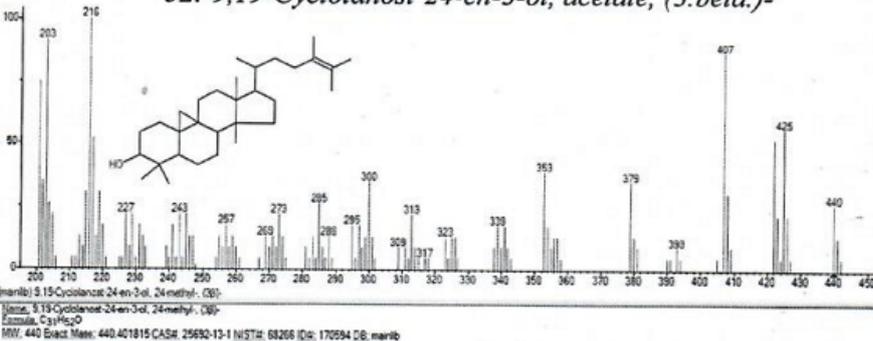
50. *Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-*



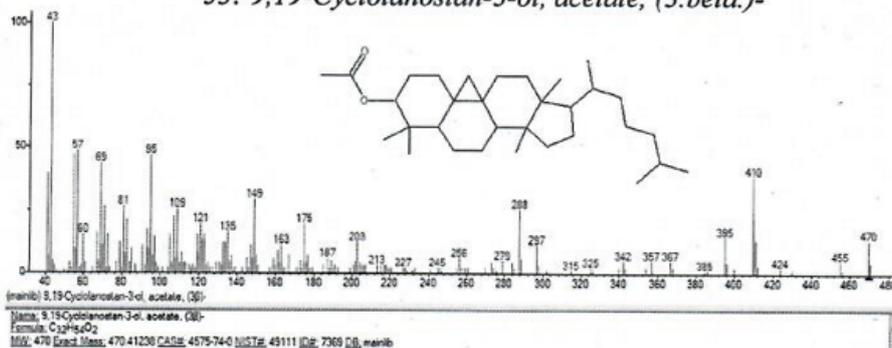
51. *Stigmasta-3,5-diene*



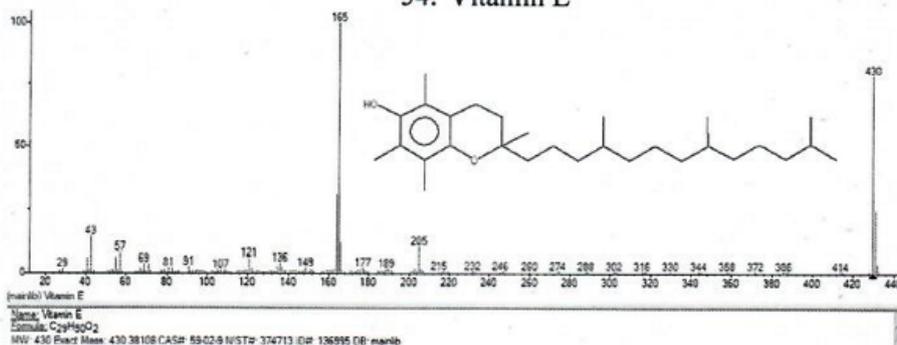
52. *9,19-Cyclolanost-24-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-*



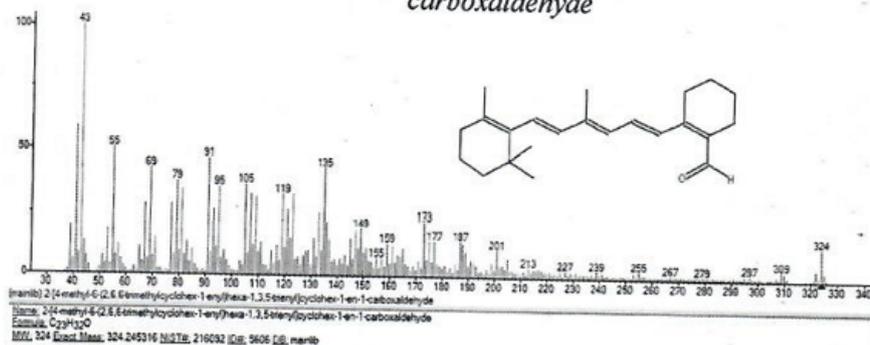
53. *9,19-Cyclolanostan-3-ol, acetate, (3.beta.)-*



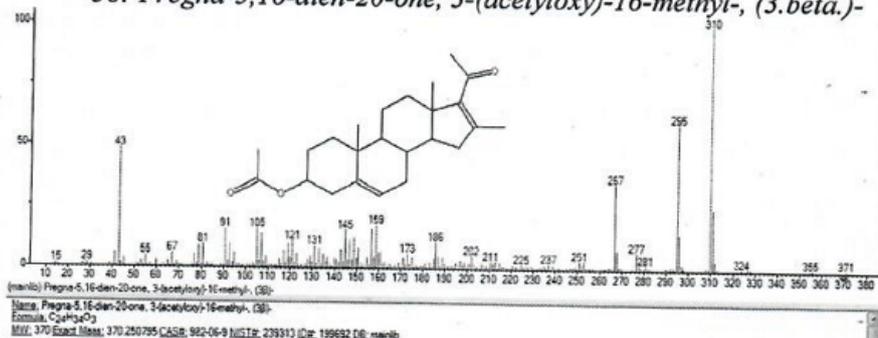
54. Vitamin E



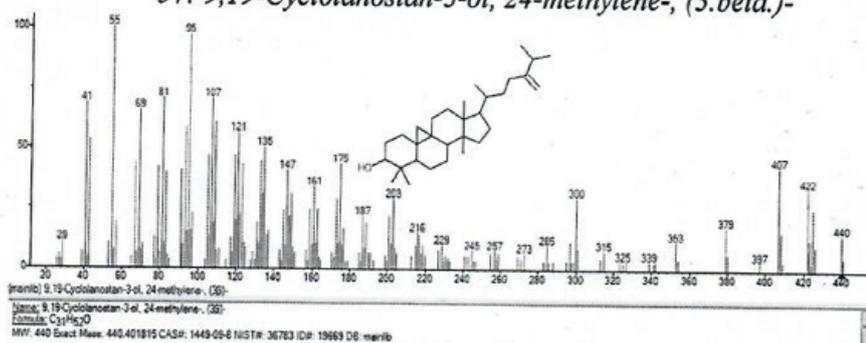
55. 2-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexa-1,3,5-trienyl]cyclohex-1-en-1-carboxaldehyde



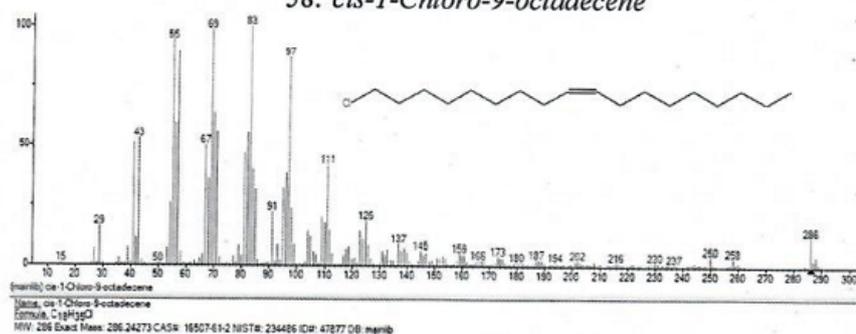
56. Pregna-5,16-dien-20-one, 3-(acetyloxy)-16-methyl-, (3.β.)-



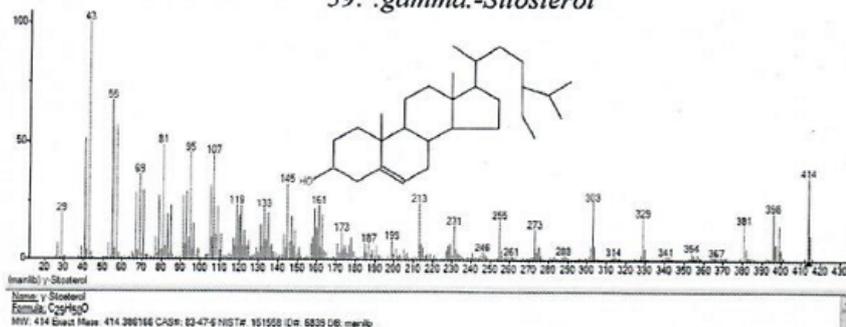
57. 9,19-Cyclolanostan-3-ol, 24-methylene-, (3.β.)-

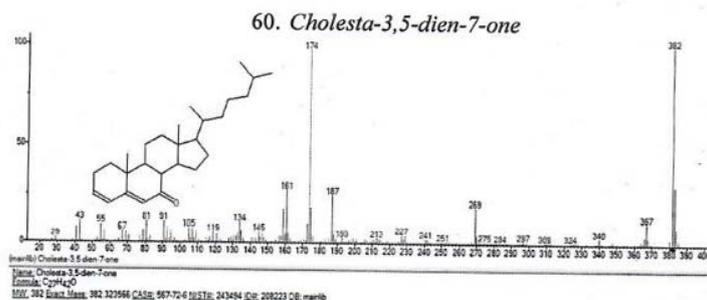


58. cis-1-Chloro-9-octadecene

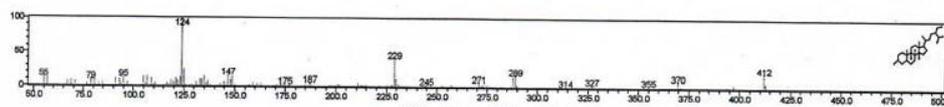
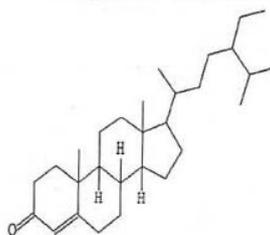


59. .gamma.-Sitosterol

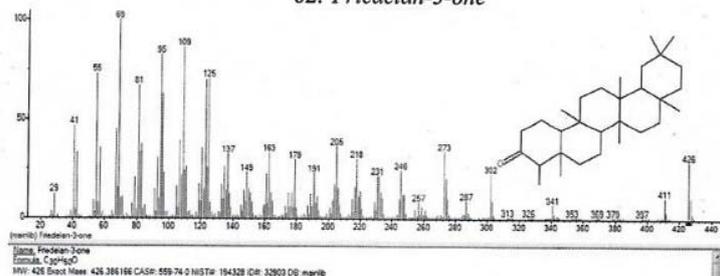




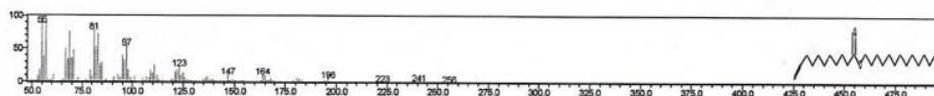
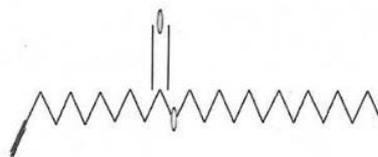
61. *.gamma.-Sitostenone*



62. *Friedelan-3-one*



63. *Undec-10-ynoic acid, tetradecyl ester*



Выводы:

1. Впервые детально изучен состав ацетонового экстракта продукта последовательной экстракции сушеницы топяной (болотной) н-гексаном, толуолом и хлороформом. Хромато-масс-спектрометрией в данном экстракте идентифицировано 63 индивидуальных соединения, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы.

2. Основу состава ацетонового экстракта составляют стероидные соединения, сложные эфиры, углеводороды и спирты, доля гликозидов, кетонов, фенолов незначительна. С учетом количественного содержания и структуры перечисленных основных групп соединений сделано научно-обоснованное указание на характер их фармакологического действия.

Литература

1. Виноградов Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. Серия «Полная энциклопедия». М.: «ОЛМА-ПРЕСС»; СПб.: Издательский дом «Нева», «Велери СПД», 1998. 640 с.
2. Надточий И.Н., Будревская И.А. Ареал и зона вредоносности сушеницы топяной (болотной) *gnaphalium uliginosum* L. (*filafinella uliginosa* (L.) opiz.) (семейство астровые *asteraceae dumort.*) // Вестник защиты растений. 2008. № 4. С. 65.

3. Николаева И.Г., Николаева Г.Г. Микроэлементный состав сушеницы топяной // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т. 55, № 6. С. 64–65.
4. Николашкин А.Н., Потанина О.Г., Попов Д.М., Селезнев Н.Г. Совершенствование стандартизации травы сушеницы топяной // Фармация. 2010. № 2. С. 12–14.
5. Николашкин А.Н., Селезнев Н.Г., Попов Д.М. Разработка и технологический анализ настойки сушеницы топяной // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 11. С. 245–249.
6. Николашкин А.Н., Селезнев Н.Г., Попов Д.М., Потанина О.Г. Разработка фармакопейной статьи "сушеница топяная трава" для государственной фармакопеи XII издания. В сборнике: Материалы научной конференции университета посвященной 60-летию со дня основания Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова на Рязанской земле. Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. 2010. С. 293–296.
7. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО Издательство «Медицина», 2005. 520 с.
8. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с.
9. Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Дунаев В.А., Яркова Т.А. Химический состав органического вещества сушеницы топяной (болотной) (*Gnaphalium uliginosum* L., семейство астровые - asteraceae) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, № 1. С. 82–88.

References

1. 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.
2. Nadtochij IN, Budrevskaja IA. Areal i zona vredonosnosti sushenicy topjanoj (bolotnoj) gnaphalium uliginosum l. (filafinella uliginosa (l.) opiz.) (semejstvo astrovyje asteraceae dumort.) [The area and severity zone of the dried marsh (swamp) gnaphalium uliginosum l. (filafinella uliginosa (l.) opiz.) (aster family asteraceae dumort.)] Vestnik zashhity rastenij. 2008;4:65. Russian.
3. Nikolaeva IG, Nikolaeva GG. Mikrojelementnyj sostav sushenicy topjanoj [Microelement composition of marshmallow dried]. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2005;55(6):64-5. Russian.
4. Nikolashkin AN, Potanina OG, Popov DM, Selezenev NG. Sovershenstvovanie standartizacii travy sushenicy topjanoj [Improving the standardization of grass marsh cinnamon]. Farmacija. 2010;2:12-4. Russian.
5. Nikolashkin AN, Selezenev NG, Popov DM. Razrabotka i tehnologicheskij analiz nastojki sushenicy topjanoj [Development and technological analysis of tincture of dried marshmallow]. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2017;19(11):245-9. Russian.
6. Nikolashkin AN, Selezenev NG, Popov DM, Potanina OG. Razrabotka farmakopejnoj stat'i "sushenica topjanaja trava" dlja gosudarstvennoj farmakopei XII izdanija [Development of a pharmacopoeia article "dried swamp grass" for the State Pharmacopoeia of the 12th edition]. V sbornike: Materialy nauchnoj konferencii universiteta posvjashhennoj 60-letiju so dnja osnovanija Rjazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika IP. Pavlova na Rjazanskoj zemle. Rjazanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni akademika IP. Pavlova. 2010. Russian.
7. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii [Fundamentals of modern herbal medicine]. ОАО Izdatel'stvo «Medicina»; 2005. Russian.
8. Popov AP. Lekarstvennyje rastenija v narodnoj medicine [Medicinal plants in traditional medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.
9. Hadartsev AA, Suhikh GT, Platonov VV, Dunaev VA, Jarkova TA. Himicheskij sostav organicheskogo veshhestva sushenicy topjanoj (bolotnoj) (*Gnaphalium uliginosum* L., semejstvo astrovyje - asteraceae) [The chemical composition of the organic matter of dried marsh (swamp) dried grass (*Gnaphalium uliginosum* L., Aster family - asteraceae)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2019;26(1):82-8. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Платонов В.В., Дунаев В.А., Сухих Г.Т., Шатский М.А., Волочаева М.В. Химический состав этанольного экстракта сушеницы топяной (болотной) (*Gnaphalium uliginosum* L.; семейство астровые – *Asteraceae*) (сообщение V) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-2.pdf> (дата обращения: 06.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16550. *

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Platonov VV, Dunaev VA, Sukhikh GT, Shatsky MA, Volochaeva MV. Himicheskij sostav jetanol'nogo jekstrakta sushenicy topjanoj (bolotnoj) (*Gnaphalium uliginosum* L.; semejstvo astrovyje – *Asteraceae*) (soobshhenie V) [Chemical composition of ethanol extract of the marsh cudweed (*Gnaphalium uliginosum* L.; *asteraceae*) (brief report V)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Mar 06];2 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16550.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

**ПРОБЛЕМА КОМПЛЕКСНОСТИ ЛАБОРАТОРНО-КЛИНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ
В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

К.С. ДЯДИНА

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

Аннотация. Введение. В последнее время увеличился рост гнойно-воспалительными заболеваниями органов женской половой сферы. **Целью исследования** явилось изучение лабораторно-клинических показателей, их ассоциаций при обострении и в процессе иммунотропного лечения гнойно-воспалительного заболевания. **Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на 154 пациентах женского пола, страдающих обострением хронического сальпингоофорита и его комбинацией с бактериальным вагинозом. Пациенты с обострением хронического сальпингоофорита были разделены на две группы, по 20 человек, получавших традиционное лечение и комбинацию традиционного лечения совместно с иммуномодулятором иммуномаксом. Больные с обострением хронического сальпингоофорита в комбинации с бактериальным вагинозом были распределены на три группы. Первая группа получала традиционное лечение, вторая традиционное лечение в комбинации с иммуномаксом, третья – традиционное лечение в комбинации иммуномаксом и гипоксеном. Через две недели у испытуемых оценивали параметры лабораторно-клинического статуса. Повторно через два месяца три группы пациентов, по 18 человек в каждой, с обострением хронического сальпингоофорита и его комбинацией с бактериальным вагинозом, повторно обследовались после получения лечения в остром периоде заболевания – традиционное лечение, традиционное лечение в комбинации с иммуномаксом и традиционное лечение в комплексе с иммуномаксом и гипоксеном. В обозначенные сроки у испытуемых лиц рутинными методами определяли гематологические и биохимические маркеры воспаления. Всего у пациенток изучали 69 показателей. Их них: 27 иммунологических, семь гематологических, биохимических, метаболических, шесть бактериологических, девять клинических. **Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что дополнительное назначение к традиционному лечению, пациентам с обострением хронического сальпингоофорита, иммуномодулятора иммуномакса уже через 2 недели успешно корригирует изменения лабораторно-клинических параметров и недостаточно эффективно влияет на них при отягощенной патологии обострения хронического сальпингоофорита в комбинации с бактериальным вагинозом. Дополнительное назначение пациентам, страдающих сальпингоофоритом и бактериальным вагинозом, на фоне традиционной терапии, иммуномакса и гипоксена обуславливает выраженное лечебное действие. Прослеживается предупреждение рецидива заболевания после дополнительного назначения гипоксена. **Заключение.** Обострение хронического сальпингоофорита, особенно отягощенного бактериальным вагинозом, приводит к типовым изменениям гематологических, иммунологических, метаболических, биохимических, бактериологических и клинических показателей. При этом, иммунометаболические механизмы ассоциированы и являются патогенетически значимыми.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, сальпингоофорит, традиционное лечение, иммуномодуляторы.

**TO PROBLEM OF COMPLEXITY OF LABORATORY AND CLINICAL DISORDERS
IN NORM AND PATHOLOGY**

K.S. DYADINA

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

Abstract. Introduction. Recently, the growth of purulent-inflammatory diseases of the female genital organs has increased. **The aim** of the research was to study laboratory and clinical indicators, their associations during exacerbation and in the process of immune tropic treatment of purulent-inflammatory disease. **Materials and methods.** The study was conducted on 154 female patients suffering from exacerbation of chronic salpingoophoritis and its combination with bacterial vaginosis. Patients with exacerbation of chronic salpingoophoritis were divided into two groups, 20 people each receiving traditional treatment and a combination of traditional treatment together with the immune modulator the Immunomax. Patients with exacerbation of

chronic salpingoophoritis in combination with bacterial vaginosis were divided into three groups. The first group received conventional treatment, the second traditional treatment in combination with the Immunomax, the third - traditional treatment in combination with the Immunomax and the Hypoxene. After two weeks, the parameters of the laboratory-clinical status were evaluated in the subjects. Two months later, three groups of patients, 18 people each, with exacerbation of chronic salpingoophoritis and its combination with bacterial vaginosis, were re-examined after receiving treatment in the acute period of the disease - traditional treatment, traditional treatment in combination with the Immunomax and traditional treatment in combination with the Immunomax and the Hypoxene. At the indicated time, hematological and biochemical markers of inflammation were determined by the routine methods in test subjects. A total of 69 indicators were studied in patients. There are 27 of them immunological, seven hematological, biochemical, metabolic, six bacteriological, nine clinical. **Results and discussion.** It was revealed that an additional prescription for traditional treatment, for patients with exacerbation of chronic salpingoophoritis, immune modulator the Immunomax after 2 weeks successfully corrects changes in laboratory and clinical parameters and does not affect them effectively in case of aggravated pathology of exacerbation of chronic salpingoophoritis in combination with bacterial vaginosis. An additional appointment for patients suffering from salpingoophoritis and bacterial vaginosis, against the background of traditional therapy, the Immunomax and Hypoxene, causes a pronounced therapeutic effect. There is a warning of a relapse of the disease after additional administration of hypoxene. **Conclusion.** Exacerbation of chronic salpingoophoritis, especially burdened with bacterial vaginosis, leads to typical changes in hematological, immunological, metabolic, biochemical, bacteriological and clinical parameters. Moreover, immune metabolic mechanisms are associated and are pathogenetically significant.

Keywords: bacterial vaginosis, salpingoophoritis, traditional treatment, immune modulators.

Актуальность. В последнее время увеличился рост гнойно-воспалительных заболеваний органов женской половой сферы. Антиинфекционная резистентность и расстройства неспецифических и специфических механизмов играет значимую роль в патогенезе заболеваний [1, 2, 8, 9]. Ситуация лечения больных женщин осложняется высокой антибиотикоустойчивостью причинной микрофлоры и усугублением иммунопатологии. Разбалансированность защитных реакций, в конечном итоге, приводит к снижению сопротивляемости организма к инфекционным и другим факторам, индукции хронических патологических процессов и их рецидивам [3-5]. В терапии данного заболевания уже использовали различные иммунокорректирующие препараты, однако, считать проблему эффективного лечения воспалительных заболеваний органов женской половой сферы окончательно решенной нельзя, поскольку патогенез этого заболевания является достаточно сложным, включает изменения практически всех видов защитных реакций (системных, местных, клеточных, гуморальных, фагоцитарных, цитокиновых) и поэтому нуждается в столь же комплексной направленной коррекции [6, 7, 10-13].

Цель исследования – изучение вариаций широкого спектра лабораторно-клинических показателей, их ассоциаций при обострении и в процессе иммунотропного лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

Материалы и методы исследования. План проведения клинического исследования был представлен на заседании Этического комитета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации и соответствует положениям Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики. Все пациенты дали информированное согласие на проведение клинко-лабораторного обследования, лечение иммуномодулятором иммуномаксом и антиоксидантом гипоксеном. Предметом обследования были 154 женщины, страдающие *обострением хронического сальпингоофорита* (ОХСО), его комбинацией с *бактериальным вагинитом* (ОХСО+БВ). Пациентки с ОХСО были разделены на 2 группы, по 20 человек, получавших *традиционное лечение* (Тл) и Тл в комбинации с иммуномодулятором *иммуномаксом* (Им). Больные с ОХСО+БВ были распределены на три группы, подвергнутые Тл, Тл с иммуномаксом, Тл в комбинации с иммуномаксом и антиоксидантом *гипоксеном* (Гп). Через 2 недели у испытуемых оценивали параметры лабораторно-клинического статуса.

Через два месяца три группы пациентов с обострением хронического сальпингофрита в комбинации с бактериальным вагинозом, по 18 человек в каждой группе, повторно обследовались в остром периоде заболевания, после соответствующего лечения – Тл, Тл+Им, Тл+Им+Гп.

У испытуемых лиц рутинными методами определяли гематологические и биохимические маркеры воспаления – лейкоциты, лимфоциты, молодые и зрелые гранулоциты, эозинофилы, моноциты, *скорость оседания эритроцитов* (СОЭ) и – С-реактивный протеин, альбумины, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ -глобулины, *pH* влагалищных выделений.

С помощью проточной цитофлуориметрии *NAVIOS Beckman Coulter*, с использованием моноклональных антител *CYTO-STATetraCHROM* идентифицировали клоны, субклоны лимфоцитов, натуральных киллеров, поглотительную способность фагоцитов. Оценку кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов осуществляли тестом с нитросиним тетразолием, содержание циркулирующих иммунных ком-

плексов – спектрофотометрически по *Haskova* с полиэтиленгликолем, сывороточных иммунных глобулинов основных классов – турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе *Chospitec*, Голландия, цитокинов – иммуноферментным методом на наборах фирмы «Протеиновый контур».

Методы спектрофотометрии, флуоресценции, реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой и др., позволили охарактеризовать показатели – *свободно-радикального окисления* липидов, белков (СРО) – *диеновых конъюгатов* (ДК), *кетодиенов* (ДК), *малонового диальдегида* (МДА), *битирозиновых сшивок* (БС), *оснований Шиффа* (ОШ) и – параметры системы *антиоксидантной защиты* (АОЗ) – *супероксиддисмутазу* (СОД), *каталазу* (К), *витамин Е* (ВЕ), *общие, белковые, небелковые тиолы* (ОТ, БТ, НТ), *общую антиокислительную активность плазмы* (ААО).

При бактериологическом анализе из влагалищных выделений высевали кишечную палочку, золотистый стафилококк, клебсиеллы, сапрофиты, определяли наличие стерильных проб.

Клинические показатели включали: тазовые боли, бели, болезненность, увеличение придатков, региональную лимфоаденопатию, лихорадку, интоксикацию, пенистые выделения, ключевые клетки.

Всего у пациенток изучали 69 показателей. Из них: 27 иммунологических, семь гематологических, биохимических, метаболических, шесть бактериологических и девять клинических.

Статистический анализ полученных данных реализовался с использованием современной панели методов планирования наблюдений, рандомизации, репрезентативности групп больных, применение параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Уилкоксона-Манна-Уитни) критериев в зависимости от нормальности распределения показателей.

Коэффициент диагностической ценности (Kj),

рассчитанный по формуле:

$$Kj = \frac{2 \cdot (\delta_1^2 + \delta_2^2)}{(M_2 - M_1)^2}$$

где δ_1^2 и δ_2^2 – средние квадратичные отклонения, M_1 , M_2 – средние величины показателей сравниваемых групп, позволил определить ключевые лабораторные тесты. Последние формализовали в *формулы расстройств иммунной системы* (ФРИС) и *формулы метаболических расстройств* (ФМР), рассчитанных относительно нормативных значений здоровых лиц.

Использование указанного алгоритма анализа относительно исходных значений параметров или данных обследования группы контрольного лечения, позволило сформировать *формулы мишеней иммуннокоррекции* (ФМИ) комплекса базовой терапии с иммуномодулятором и *формулу «собственных эффектов»* (ФМИсоб). Корректоров независимых от общепринятого набора лекарственных средств.

Определением числа сильных корреляционных связей слагаемых *формулы иммунометаболических расстройств* (ФИМР) с коэффициентом $>0,6$, характеризовали функциональную связь сигнальных иммунометаболических с другими лабораторными параметрами, с трактовкой, чем больше число корреляций, тем выше уровень функционирования системы.

Интегральная оценка вариаций от нормативного уровня *суммированных* (Σ), *стимулированных* (+), *супрессированных* (-), сгруппированных по методам обследования показателей – гематологическим, иммунологическим, биохимическим, метаболическим, бактериологическим, клиническим осуществлялась в рангах по шкале – несущественный (третий ранг) при достоверном изменении величины показателя до 33% больных, средний (второй ранг) от 34 до 66%, значительный (первый ранг) более 66% пациентов.

Результаты и их обсуждение. Сопоставления выраженности и характера лабораторно-клинических расстройств в остром периоде ОХСО и ОХСО в комбинации с бактериальным вагинозом представлены в табл. 1.

Из нее следует, что в количественном плане по всем 6 группам сгруппированных методов обследования больных с ОХСО и ОХСО+БВ отмечалась достоверность отличий от нормы. При этом процент вариаций иммунологических, метаболических, бактериологических параметров у пациентов с отягощенным течением сальпингоофорита была выше, чем при монозаболевании. Снижающийся рейтинг отличий, сгруппированных по методам обследования, тестов в ранговой оценке оказался следующим. При ОХСО отличия первого ранга были установлены по клиническим, метаболическим; второго – по иммунологическим; третьего – по гематологическим, биохимическим и бактериологическим параметрам. При ОХСО+БВ, соответственно – по клиническим, иммунологическим, метаболическим; далее – биохимическим, бактериологическим; затем – по гематологическим тестам.

Следует признать, что в качественном плане вариации гематологических и биохимических маркеров воспаления в обоих случаях, в целом, были достоверными, но недемонстративными.

По иммунологическим показателям общим при обеих нозоформах *гнойно-воспалительных заболеваний* (ГВЗ) были: дисбаланс Т-лимфоцитов, активация гуморального и цитокинового звеньев иммунитета. В тоже время, при отягощенном течении воспаления придатков отмечались – дисиммуноглобулинемия по классам G и A, дисбаланс метаболизма нейтрофилов по разным реакциям, преимущественная супрессия поглотительной способности фагоцитов.

Выраженность отличий лабораторных параметров от нормы у больных ОХСО и ОХСО+БВ через 2 недели после дифференцированного лечения в ранговой оценке

Лечение	Сгруппированные показатели						Σ рангов	Уровень отличий
	Гем.	Имм.	Мет.	Биох.	Бакт.	Клин.		
Обострение хронического сальпингоофорита								
Исход.	22,9*/3	63,0*/2	69,2*/1	27,1*/3	23,3*/3	85,7*/1	94,4*/13	I
Тл.	20,7*/3	37,0*/2	53,8*/2	20,0*/3	14,2/3	20,7*/3	26,7*/16	II
+Им.	6,4/3	18,5*/3	23,1*/3	5,8/3	6,7/3	12,9/3	10,4/18	III
Обострение хронического сальпингоофорита с бактериальным вагинозом								
Исходные	29,4*/3	81,5*/1	92,3*/1	41,4*/2	42,6*/2	96,0*/1	63,9*/10	I
Тл.	16,4/3	44,4*/2	76,9*/1	20,0*/3	23,3*/3	41,6*/2	26,7*/14	II
+Им.	13,5/3	44,4*/2	61,5*/2	10,0/3	18,3*/3	35,6*/2	30,4*/15	III
+Им.+Гп.	6,4/3	22,2*/3	30,8*/3	5,7/3	3,3/3	11,1/3	13,3/18	IV

Примечания: числитель – процент отличий от нормы, знаменатель – ранг отличий,
 * – достоверность отличий от нормы при $P < 0,05$; гем., имм., мет., биох., клин. – гематологические, иммунологические, метаболические, биохимические, клинические показатели; Σ – сумма;
 1,2,3 – значительный, средний, несущественный ранги отличий;
 I, II, III, IV – снижающиеся уровни отличий от нормы

Таблица 2

Корреляционные связи сигнальных тестов ключевых формул иммуно-метаболических расстройств при обострении сальпингоофорита

Заболевания	Типовые формулы	Сильные корреляционные связи	n
Формула иммунометаболических расстройств			
ОХСО	ФИМР -ФНО ⁺ ₃ IgM ⁺ ₂ BE ⁺ ₂	(ФНО ⁺ ₃) +МДА, +ЦИК, +β-глоб., +ПЯ (IgM ⁺ ₂) +В, -К, +α ₂ глоб (BE ⁺ ₂) +Тц, -ДК, +СОЭ	10
Здоровые люди	ФНО IgM BE	(ФНО) +МСМ, +ВЕ, +К, +γ глоб, -КД, +Эф (IgM) +IgG, +β-глоб, -Тц, +СОЭ, +ОШ, +СОД (BE) +Т, +МДА, +ОШ, +ЦРБ, -ОТ	17
Формула иммунометаболических расстройств			
ОХСО+БВ	ФИМР -ОАА ⁻ ₃ IgG ⁺ ₂ СОД ⁻ ₃	(ОАА ⁻ ₃) +МДА, +ДК, +Тц, +γ глоб (IgG) +Мон (СОД ⁻ ₃) + ОШ	6
Здоровые люди	ОАА IgG СОД ⁻	(ОАА) +НКр, +β-глоб, +ЦИК, +ЦП, +Л, +К (IgG) +В, -ОШ, +СОЭ, -ДК, +γ глоб, +ИЛ8 (СОД ⁻) +ИЛ4, -НТ, +СОЭ, -МДА, +IgA, +ЦРБ	18

Примечания: n – число корреляционных связей с коэффициентом >0,6, жирным шрифтом выделены корреляционно связанные параметры, +, - -положительные, отрицательные связи, остальные обозначения см. выше

Что касается метаболических показателей, то тенденция их отличий от нормы была единой: стимуляция реакций перекисного окисления липидов и белков на фоне подавления ферментативных и неферментативных механизмов антиоксидантной защиты. При этом, спектр повреждений и выраженность изменений отдельных параметров у пациентов с ОХСО+БВ были достоверно выше.

По бактериологии устойчивым было преобладание высевания из диагностического материала кишечной палочки и минорного количества прочих микроорганизмов с низким количеством стерильных проб.

По основным клиническим симптомам у пациентов из обеих групп было некое соответствие. В тоже время при ОХСО+БВ дополнительно отмечались пенистые выделения и ключевые клетки – марке-

ры дисбактериоза влагалища.

Как уже упоминалось выше, с помощью K_j реализовалось точечное выявление сигнальных тестов лабораторной патологии в виде типовых формул, а корреляционного анализа – согласованной динамики гемато-иммуно-метаболично-биохимических показателей, свидетелей оптимального функционирования регулирующих систем, табл. 2.

Полученные диагностические ФИМР у женщин с ОХСО и ОХСО+БВ – $\text{ФНО}^+_{3} \text{IgM}^+_{2} \text{BE}^+_{2}$ и $\text{ОАА}^-_{3} \text{IgG}^+_{2} \text{СОД}^-_{3}$ показывают безусловное единство иммунометаболических механизмов регуляции гомеостаза. В первом случае с преобладанием иммунологических: накоплением провоспалительного цитокина на фоне гипериммуноглобулинемии по классу М и избытка витамина Е, во втором – метаболических ключевых параметров – снижении уровня антиокислительной активности крови, стимуляции образования Ig G, подавлении функционирования супероксиддисмутазы. Корреляционный анализ выявил основные закономерности – преобладание числа сильных корреляций опорных тестов у здоровых лиц, с прогрессирующим их снижением по мере утяжеления заболеваний.

В группе контроля и женщин с ОХСО количество сильных ассоциаций опорных тестов ФИМР с иммунологическими показателями составили – 23,5 и 30,0%, с гематологическими – 11,8 и 20,0%, биохимическими – 17,6 и 20,0%, метаболическими – 47,1 и 50,0%. У страдающих ОХСО+БВ соответственно с иммунологическими, гематологическими – 11,7 и 16,7%, с биохимическими – 16,7 и 16,7%, с метаболическими – 38,8 и 50,0% показателями.

Эти данные, предположительно, показывают, что оксидантный инфекционно – воспалительный стресс имеет не только метаболический, но и иммунный механизмы, с минорным участием гемато-биохимических маркеров.

Итоги сравнительной эффективности дифференцированного лечения двух вариантов воспаления придатков матки через 2 недели обобщены в табл. 1.

Установлено, что у пациенток с моновоспалительным заболеванием под влиянием традиционного лечения количественно нормализовались лишь сгруппированные бактериологические показатели. В случае дополнительного назначения больным иммуномодулятора иммуномакс – в 4 раза больше – гематологические, биохимические, бактериологические и клинические.

Конкретно, под влиянием двух вариантов лечения у больных женщин с ОХСО достоверные отличия от нормы конкретных гематологических параметров соответственно составили от 10 до 15% и от 5 до 10%, иммунологических от 37,0 до 18,5%, метаболических от 53,8 до 23,1%, биохимических от 10 до 15% и от 5 до 10%, бактериологических – 5 до 25%, клинических – 15 до 25% и от 10 до 15%. В целом достигнутые результаты применения комплекса Тл+Им следует признать удовлетворительными за исключением иммунологических и метаболических показателей, где полной нормализации достигнуть не удалось. С помощью расчета ФРИС были выявлены сигнальные лабораторные тесты сохранившихся расстройств.

Так, после традиционного лечения у пациенток из иммунологических параметров типовым было наличие *гипериммуноглобулинемии* (IgM^+_{3}) с дефицитом *T-клеток и регуляторных натуральных киллеров* (T_3 , НКр_3) предельной третьей степени. Тоже после дополнительного назначения иммунофана – ($\text{IgA}^+_{3} \text{ФНО}^+_{2} \text{CD11b}^+_{3}$) – стимуляция образования иммунных глобулинов класса А, провоспалительного цитокина и фагоцитов носителей маркера адгезии третьей и второй степени.

Из метаболических тестов, после проведения традиционного и комплексного с иммуномодулятором лечения ОХСО, ведущими оказались: ($\text{ОАА}^-_{2} \text{СОД}^-_{2} \text{ЦП}^+_{1}$) – снижение второй степени уровня антиокислительной активности крови, супероксиддисмутазы на фоне накопления церулоплазмينا и – ($\text{ОАА}^-_{2} \text{ОШ}^+_{1} \text{BC}^+_{1}$) – среднее падение содержания ОАА и увеличение – факторов СРО – оснований Шиффа и битиризиновых сшивок минимальной выраженности.

Как следует из данных табл. 1, у женщин с сальпингоофоритом, отягощенным бактериальным вагинозом через 2 недели традиционное лечение не обеспечило нормализации сгруппированных лабораторно-клинических показателей, его комбинация с иммуномаксом – двух из шести гематологических и биохимических. В тоже время сочетание традиционной терапии с иммуномодулятором и антиоксидантом гипоксеном эффективно устраняло патологию четырех групп лабораторных параметров из шести: гематологических, биохимических, бактериологических и клинических.

Детализация градиента отличий от нормы отдельных показателей после реализации трех вариантов лечения ОХСО+БВ выявила следующую закономерность. После Тл вариации *гематологических* тестов (Г) составили от 10 до 20%, *иммунологических* (И) 61,5%, *метаболических* (М) 76,9%, *биохимических* (Бх) от 10 до 50%, *бактериологических* (Б) от 10 до 30%, *клинических* (К) от 35 до 45%. После Тл+Им соответственно Г от 10 до 15%, И 46,2%, М 61,5%, Бх от 5 до 20%, Б от 5 до 25%, К от 30 до 40%. После Тл+Им+Гп – Г 10%, И 22,2%, М 30,8%, Бх от 5-10%, Б 10%, К от 5 до 15%.

Обращает на себя низкая лабораторно-клиническая эффективность не только традиционного, но и комплексного с иммуномаксом лечения комбинации сальпингоофорита с бактериальным вагинозом. В случае проведения иммунометаболической терапии с антиоксидантом гипоксеном действенность тера-

пии существенно возрастает. Однако, как и в предыдущем случае с монопатологией проблемными оказались иммунологические и метаболические показатели. Поэтому эти параметры были подвергнуты дополнительному математическому анализу для выявления сигнальных тестов.

При расчете итоговой формулы ФРИС отличий от нормативных значений было установлено, что после одного традиционного лечения ОХСО+БВ (НКц⁺₃ ИЛ4⁻₃ Ма⁺₂) ключевым было предельное избыточное накопление цитотоксических натуральных киллеров, максимальное снижение уровня противовоспалительного интерлейкина 4 и средней выраженности стимуляция количества лимфоцитов носителей маркера апоптоза. После реализации Тл+Им (Тц⁺₃ НСТсп⁺₃ ИЛ10⁺₃) произошла активация образования Т-цитотоксических клеток, метаболической способности нейтрофилов, провоспалительного цитокина ИЛ 10. В тоже время, иммунометаболическая терапия Тл+Им+Гп согласно итоговой ФРИС (Тх⁻₂В⁺₂IgG⁺₂) способствовала умеренному снижению количества Т-хелперов, уменьшению – В-лимфоцитов и концентрации основного класса иммунных глобулинов.

Анализ состава итоговых формул метаболических расстройств после проведения трех вариантов лечения ОХСО+БВ выявила общую закономерность – преобладание снижения механизмов АОЗ над увеличением значений параметров СРО. Конкретно после Тл состав ФМР включал – СОД⁻₂ОАА⁻₂ОШ⁺₂, тоже Тл+Им – ОАА⁻₂ОТ⁻₁МДА⁺₂, тоже – Тл+Им+Гп – СОД⁻₂ДК⁺₁ОТ⁺₁. Обращает на себя внимание закономерность снижения выраженности отличий сигнальных тестов формул у больных после получения комплекса иммуномодулятора с антиоксидантом со второй на первую и персонализированность набора опорных тестов вариантов лечения больных женщин.

Поскольку из литературных данных известно, что, как правило, обострение гнойно-воспалительных заболеваний репродуктивных органов женщин возникает через 2-3 месяца было проведено дополнительное обследование пациенток с ОХСО+БВ через 2 – месяца после проведения дифференцированного лечения с определением процента отличных от нормы лабораторно-клинических показателей, табл. 3.

Таблица 3

Выраженность отличий лабораторных параметров от нормы у больных ОХСО+БВ через 2 месяца после дифференцированного лечения в процентах и ранговой оценке

Лечение	Сгруппированные показатели					Σ % и рангов	Уровень отличий
	Гем.	Имм.	Биох.	Бакт.	Клин.		
Исход.	22,9*/3	63,0*/1	27,1*/2	23,3*/2	85,7*/2	46,2*/10	I
Тл.	30,2*/3	70,4*/1	17,4*/3	31,5*/3	81,4*/1	46,2*/11	II
+Им.	22,9*/3	59,3*/2	15,1/3	21,8*/3	74,0*/1	38,6*/12	III
+Им.+Гп.	14,3/3	40,7*/2**	11,9/3	14,6/3**	40,1*/2**	20,2*/13**	IV

Примечания: числитель – процент отличий от нормы, знаменатель – ранг отличий, * – достоверность отличий от нормы, при P<0,05** – тоже от традиционного лечения; гем., имм., биох., бакт., клин. – гематологические, иммунологические, биохимические, бактериологические, клинические показатели; Σ – сумма; 1,2,3 – значительный, средний, несущественный ранги отличий; I, II, III, IV – снижающиеся уровни отличий от нормы

Данные табл. 3 свидетельствуют, что через 2 месяца действие традиционного и комплексного лечения с иммуномаксом на сгруппированные показатели женщин с ОХСО+БВ практически полностью устранилось. В тоже время у больных, подвергнутых иммунометаболическому лечению была достигнута нормализация по гематологическим, биохимическим, бактериологическим показателям. При исследовании было установлено достоверное снижение процента извращенных иммунологических, бактериологических и клинических параметров. Иными словами, в этой группе больных обострение гнойно-воспалительного заболевания было предупреждено.

Заключение. Обострение хронического сальпингоофорита, особенно его отягощение бактериальным вагинозом, приводит к типовым изменениям гематологических, иммунологических, метаболических, биохимических, бактериологических и клинических показателей. При этом иммунометаболические механизмы ассоциированы и являются патогенетически значимыми. Традиционное лечение гнойно-воспалительных заболеваний реализует удовлетворительное действие на клинический и низкое на лабораторный статус пациентов. Дополнительное назначение больным с обострением хронического сальпингоофорита иммуномодулятора иммуномакса, уже через 2 недели успешно корректирует изменения лабораторно-клинических параметров и недостаточно эффективно влияет на них при отягощенной патологии. Дополнительное назначение пациентам с сальпингоофоритом в комбинации бактериальным вагинозом на фоне традиционной терапии иммуномакса и гипоксена обуславливает выраженное лечебное дей-

ствие. Через два месяца после лечения коррекция измененных лабораторно-клинических параметров больных практически полностью утрачивается, а в случае дополнительного назначения гипоксена сохраняется, обеспечивая предупреждение рецидива заболевания. На клинической модели гнойно-воспалительного процесса установлено, что ассоциация заболеваний приводит к комбинированной иммунометаболической патологии, которая требует комплексной терапии.

Литература

1. Земсков А.М., Кулинцова Я.В., Бережнова Т.А., Земскова В.А. Клинико-лабораторная эффективность дифференцированного лечения хронического цистита через 7-10 дней и 3 месяца // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №2. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-1.pdf> (дата обращения: 04.03.2019).
2. Земсков А.М., Земсков В.М., Бережнова Т.А., Земскова В.А., Кулинцова Я.В. Лабораторные показатели, как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. 2017. № 4. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-20.pdf> (дата обращения: 05.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321474c3a2d7.85794866.
3. Никифоров В.С., Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ облучения // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2014. №1. Публикация 2-57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014). DOI: 10.12737/5025.
4. Ревিশвили А.Ш., Земсков А.М., Черешнев В.А. Проблемы клинической иммунологии XXI века. Изд-во «Научная книга», 2018. 319 с.
5. Луцкий М.А. Окислительный стресс в патогенезе инсульта и демиелинизирующих заболеваний нервной системы. Воронеж: ООО «Издательство Ритм», 2018. 330 с.
6. Хадарцева К.А., Раннева Л.К. Применение препарата «спирамицин-веро» и раствора «анолит» для лечения вульвовагинитов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf> (дата обращения: 17.02.2016). DOI: 10.12737/18565.
7. Хадарцева К.А., Ремез Е.А., Файзрахманова Л.Р., Наговицина С.В. Использование магнитотерапии при лечении хронических сальпингоофоритов // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 214–215.
8. Хадарцева К.А., Кузибаева Р.К. Роль прегравидарной подготовки в улучшении перинатальных исходов у женщин с воспалительными заболеваниями половых путей // РМЖ. Мать и дитя. 2017. Т. 25, № 26. С. 1934–1937.
9. Хадарцева К.А., Раннева Л.К. Ранняя диагностика неспецифических вульвовагинитов. В сборнике: Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 114–121.
10. Berejnova T.A., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Shiriaev J.N., Kulintsova Ia.V. Actual principles of infection treatment // International Journal of Recent Scientific Research. 2017. № (8)1. P. 15407–15412.
11. Bhargava P., Fitzgerald K.C., Calabresi P.A., Mowry E.M. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation // The Journal of Clinical Investigation. 2017. №2(19). P. 1–14.
12. Jung Y.S., Park J.H., Park D.I., Sohn C.I., Lee J.M., Kim T.I. Physical Inactivity and Unhealthy Metabolic Status Are Associated with Decreased Natural Killer Cell Activity // Yonsei Med J. 2018. №59(4). P. 554–562.
13. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Zemskov V.M., Popova O.A., Kulintsova Y.V., Demidova V.S. Immunology of infections at the present stage. Biological rhythms of immune reactivity // International Journal of Current Advanced Research. 2017. Vol. 6. № 5. P. 3758–3762.

References

1. Zemskov AM, Kulintsov YV, Berezhnova TA, Zemskova VA. Kliniko-laboratornaya ehffektivnost' differencirovannogo lecheniya hronicheskogo cistita cherez 7-10 dnei i 3 mesyaca [Clinical laboratory effects of differentiated therapy of chronic cystitis in 7-10 days – 3-4 months]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Mar 4];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-1.pdf>.
2. Zemskov AM, Zemskov VM, Berezhnova TA, Zemskova VA, Kulintsova YV. Laboratory indicators as markers for the diagnosis and immunotherapy of infections. Bulletin of new medical technologies (electronic journal). 2017 [cited 2017 May 17];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-20.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321474c3a2d7.85794866
3. Nikiforov VS, Hadarcev AA, Terekhov IV, Bondar' SS. Produkciya citokinov kletkami cel'noj krovi

rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [roduction of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of lowintensity microwave irradiation]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>.

4. Zemskov AM Revishvili ASH, CHereshnev VA. Problemy klinicheskoy immunologii XXI veka [roblems of clinical immunology twenty-first century]. Izd «Nauchnaya kniga; 2018. Russian.

5. Luckij MA. Okislitel'nyj stress v patogeneze insulta i demieliniziruyushchih zabolevanij nervnoj sistemy [Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and demyelinating lesions of the nervous system]. Voronezh: OOO «Izdatel'stvo Ritm; 2018. Russian.

6. Hadarceva KA, Ranneva LK. Primenenie preparata «spiramicin-vero» i rastvora «anolit» dlja lechenija vul'vovaginitov [The use of the drug “spiramicin-vero” and the “anolyte” solution for the treatment of vulvovaginitis]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Jelektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Feb 17];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf>. DOI: 10.12737/18565.

7. Hadarceva KA, Remez EA, Fajzrahmanova LR, Nagovicina SV. Ispol'zovanie magnitoterapii pri lechenii hronicheskikh sal'pingooforitov [The use of magnetotherapy in the treatment of chronic salpingoophoritis]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2011;4:214-5. Russian.

8. Hadarceva KA, Kuzibaeva RK. Rol' pregravidarnoj podgotovki v uluchshenii perinatal'nyh ishodov u zhenshhin s vospalitel'nymi zabolevanijami polovyyh putej [The role of pregravid preparation in improving perinatal outcomes in women with inflammatory diseases of the genital tract]. RMZh. Mat' i ditja. 2017;25(26):1934-7. Russian.

9. Hadarceva KA, Ranneva LK. Rannjaja diagnostika nespecificheskikh vul'vovaginitov [Early diagnosis of non-specific vulvovaginitis]. V sbornike: Perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovanija i nauki Tul'skoj oblasti (sbornik trudov). Tula; 2016. Russian.

10. Berejnova TA, Zemskov VM, Zemskova VA, Shiriaev JN, Kulintsova IaV. Actual principles of infection treatment. International Journal of Recent Scientific Research. 2017;(8)1:15407-12. Russian.

11. Bhargava P, Fitzgerald KC, Calabresi PA, Mowry EM. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation The Journal of Clinical Investigation 2017;2(19):1-14.

12. Jung YS, Park JH, Park DI, Sohn CI, Lee JM, Kim TI. Physical Inactivity and Unhealthy Metabolic Status Are Associated with Decreased Natural Killer Cell Activity. Yonsei Med J. 2018;59(4): 554-62. Russian.

13. Zemskov AM, Esaulenko IE, Zemskov VM, Popova OA, Kulintsova YV, Demidova VS. Immunology of infections at the present stage. Biological rhythms of immune reactivity. International Journal of Current Advanced Research. 2017; 6(5):3758-62. Russian.

Библиографическая ссылка:

Дядина К.С. Проблема комплексности лабораторно-клинических расстройств в норме и патологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-3.pdf> (дата обращения: 10.03.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16619. *

Bibliographic reference:

Dyadina KS. Problema kompleksnosti laboratorno-klinicheskikh rasstrojstv v norme i patologii [To problem of complexity of laboratory and clinical disorders in norm and pathology]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Mar 10];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16619.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

К.С. ДЯДИНА, А.М. ЗЕМСКОВ, Т.А. БЕРЕЖНОВА, М.Д. МИХАЙЛОВА,
В.А. ЗЕМСКОВА, Г.В. ДОБРОСОЦКИХ

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

Аннотация. *Актуальность* поиска новых путей лечения различных заболеваний гнойно-воспалительной этиологии подтверждается тем, что наблюдается рост заболеваемости, которая, в свою очередь, служит критерием снижения коллективного иммунитета, а также приводит к развитию осложнений, увеличению летальности, инвалидизации населения. *Целью исследования* явилось изучение особенностей характера, выраженности иммунопатологии; повышение эффективности стандартного лечения гнойно-воспалительных заболеваний за счет дополнительной иммунотерапии. *Материалы и методы исследования.* Объектом исследования были пациенты с гнойно-воспалительными заболеваниями: обострение глубокой пиодермии, обострение хронического пиелонефрита, обострение хронического сальпингоофорита. В ходе работы мы изучали особенности характера и выраженность иммунопатологии, мишени действия иммуномодуляторов; эффективность стандартного лечения заболеваний за счет дополнительной иммунотерапии; определяли принципы выбора адекватной дифференцированной коррекции защитных реакций в комплексном лечении больных. Пациентов разделили на 3 группы, с различными вариантами гнойно-воспалительных заболеваний. Первая группа в комбинации со стандартной терапией получали один препарат галавит; вторая – больным с отдельными нозоформами заболеваний назначали, по одиночке и в совокупности ронколейкин, ликопид; деринат, суперлимф; тимоген, полиоксидоний; а в третьей назначали сочетание стандартного лечения с галавитом и гипоксеном. Оценка эффективности воздействия препаратов оценивалась через две-три недели и два-три месяца. До и после лечения у больных оценивали гематологические показатели, данные иммунограмм, а также параметры метаболического статуса. В отдельных случаях включали изучение биохимических и бактериологических параметров. *Результаты и их обсуждение.* При полученных данных, в ходе научного исследования, были выделены основные закономерности: формирование общих, типовых вариаций выше указанных показателей, характеризующих инфекционный процесс и более специфических изменений, которые зависят от патогенеза заболеваний. *Заключение.* В ходе исследования была выявлена клиничко-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии, установлены диагностические гемато-иммуно-метаболические параметры значимых лабораторных показателей, оценена клиничко-лабораторная эффективность стандартного и иммунокорректирующего лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: суперлимф, тимоген, галавит, гипоксен, иммунотерапия.

PROSPECTS FOR IMMUNOTHERAPY OF PURULENT INFLAMMATORY DISEASES

K.S. DYADINA, A.M. ZEMSKOV, T.A. BEREZHNOVA, M.D. MIKHAILOVA,
V.A. ZEMSKOVA, G.V. DOBROSOTSKY

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

Abstract. *The relevance* of the search for new ways to treat various diseases of purulent-inflammatory etiology is confirmed by the fact that there is an increase in the incidence rate, which, in turn, serves as a criterion for reducing collective immunity, and also leads to the development of complications, increased mortality, and disability of the population. *The aim* of the study was to study the characteristics of the nature, severity of immunopathology; increasing the effectiveness of the standard treatment of purulent-inflammatory diseases due to additional immunotherapy. *Materials and methods.* The object of the study was patients with purulent-inflammatory diseases: exacerbation of deep pyoderma, exacerbation of chronic pyelonephritis, exacerbation of chronic salpingoophoritis. In the course of the work, we studied the character traits and severity of immunopathology, the target of the action of immunomodulators; the effectiveness of the standard treatment of diseases due to additional immunotherapy; determined the principles of choosing an adequate differential correction of protective reactions in the complex treatment of patients. Patients were divided into 3 groups, with various variants of purulent-inflammatory diseases. Patients were divided into 3 groups, with various variants of purulent-

inflammatory diseases. The first group in combination with standard therapy received one drug galavit; the second - patients with individual nosoforms of the diseases were prescribed, individually and in aggregate, roncoleukin, lycopid; derinat, superlymph; thymogen, polyoxidonium; and in the third, a combination of standard treatment with galavit and hypoxene was prescribed. Evaluation of the effectiveness of the effects of drugs was evaluated after two to three weeks and two to three months. Before and after treatment, hematological parameters, immunogram data, and metabolic status parameters were evaluated in patients. In some cases, included the study of biochemical and bacteriological parameters. **Research results and discussion.** With the data obtained, in the course of a scientific study, the main patterns were identified: the formation of general, typical variations of the above indicators that characterize the infectious process and more specific changes that depend on the pathogenesis of diseases. **Conclusion.** In the course of the study, the clinical and laboratory effectiveness of differentiated immunotherapy was identified, diagnostic hemato-immuno-metabolic parameters of significant laboratory indications were established, and the clinical and laboratory effectiveness of standard and immunocorrective treatment of patients with purulent-inflammatory diseases was evaluated.

Key words: superlymph, thymogen, galavit, hypoxene, immunotherapy.

Актуальность. Актуальность поиска новых путей лечения различных заболеваний гнойно-воспалительной этиологии подтверждается тем, что наблюдается рост заболеваемости, которая в свою очередь служит критерием снижения коллективного иммунитета, а также приводит к развитию осложнений, увеличению летальности, инвалидизации населения [1, 2].

Противомикробная терапия не всегда является эффективной. Это объясняется антибиотикорезистентностью большого количества микроорганизмов, участвующих в формировании патологического процесса. Кроме того, в патогенезе важную роль, зачастую, играет вторичное инфицирование, что влечет за собой необходимость корректировки проводимого лечения. При этом, высока вероятность возникновения и других осложнений, таких как иммунологические расстройства, нарушения перекисного окисления липидов и белков, и других с суммарной частотой от 40% до 60% [3].

Следует признать, что, в целом, иммунотропное нескорректированное лечение гнойно-воспалительных заболеваний без использования метаболических, модулирующих воздействий, интерферонов/интерфероногенов нельзя считать квалифицированным. Стоит отметить, что и применение иммунофармакотерапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний имеет свои особенности. Не обоснованное и не контролируемое применение иммунофармакотерапии, при различных заболеваниях, может способствовать ухудшению течения основного состояния вплоть до развития осложнений. Анализируя данную особенность, любое назначение препаратов должно учитывать особенности изменения показателей при различных вариантах гнойно-воспалительных заболеваний: иммунологических, клинических, гематологических и др., [4-6]. При проведении исследований необходима объективная диагностика иммунопатологии, как фактора утяжеления и хронизации заболеваний.

Для лечения *гнойно-воспалительных заболеваний* (ГВЗ) в качестве вспомогательной иммунотерапии уже использовали – анатоксины, вакцины, донорские гамма (иммуно) глобулины, полисахаридные препараты, гепон, тамерид, ридостин, нуклеинат натрия, глутоксим, миелопептиды, лейкинферон, иммуномакс, имунофан, ронколейкин и др. Однако считать, что проблема решена полностью нельзя, поскольку некоторые вопросы объективной оценки иммунологических расстройств у больных, эффектов модуляторов, показаний для их выбора не решены полностью [5, 7].

Цель исследования изучить особенности характера степени иммунологических нарушений, определить мишени воздействия иммуномодуляторов на течение воспаления разной этиологии, повысить эффективность стандартной терапии гнойно-воспалительных заболеваний.

Материалы и методы исследования. План проведения клинического исследования был представлен на заседании Этического комитета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации и соответствует положениям Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики. Все пациенты дали информированное согласие на проведение клинико-лабораторного обследования, дополнительное назначение препаратов. В настоящем исследовании приняли участие пациенты с *гнойно-воспалительными заболеваниями* (ГВЗ): *обострением глубокой пиодермии* (ОГП), *обострением хронического пиелонефрита* (ОХПН), *обострением хронического сальпингоофорита* (ОХСО).

Пациентов разделили на три группы, с различными вариантами ГВЗ. Первая группа в комбинации со стандартной терапией получала препарат галавит; вторая – больным с отдельными нозоформами заболеваний назначали, по одиночке и в совокупности ронколейкин, ликолипид; деринат, суперлимф, тимоген, полиоксидоний. В третьей назначалось дополнительно к стандартному лечению галавит и гипоксен. Оценка эффективности терапии производилась через две-три недели и два-три месяца. Стратегической задачей исследования было выявление клинико-лабораторного эффекта дифференцированной иммунотерапии, ее механизмов, с разработкой лабораторных показаний для выбора отдельных вариантов лечения. До и после лечения у больных оценивали гематологические показатели, данные иммунограмм, а

также параметры метаболического статуса. В отдельных случаях включали изучение биохимических и бактериологических параметров.

Проведение индивидуальной и групповой оценки иммунопатологии у пациентов осуществлялось путем определения степени изменения параметров; формирования с помощью *коэффициента диагностической ценности (Kj)*, типовых *формул гематологических расстройств (ФГР)*, *формул метаболических расстройств (ФМР)*, *формул расстройств иммунной системы (ФРИС)*, *формул мишеней иммунокоррекции (ФМИ)*, *формул «собственного» (ФМИсоб)* независимого от стандартного лечения эффекта модуляторов.

В дополнение был использован частотный анализ, позволяющий учитывать риск возникновения патологии исходя из показателей второй-третьей степеней в группе пациентов; корреляционный, учитывающий образование сильных связей между лабораторными показателями; инверсионный, позволяющий трансформировать формулы мишеней иммунокоррекции в лабораторные маркеры выбора отдельных видов лечения больных.

Объективность контролируемого клинико-лабораторного мониторинга пациентов достигалась через стандартизацию. Четко были регламентированы сроки обследования пациентов, формирование контрольных групп сравнения здоровых пациентов, получающих стандартное лечение, его комбинацию с модуляторами и др.; панели современных клинико-лабораторных методов; базового лечения; методов математического анализа результатов; сочетанного анализа динамики иммунологических, рутинных лабораторных, клинических параметров интегральными показателями: баллами, рангами др.; характеристики ассоциативных процессов в лабораторной сфере динамикой количества сильных, с коэффициентом корреляции более 0,6, внутрисистемных (перекрестных иммунологических), межсистемных (иммунологических и гематологических), внесистемных (иммунологических и биохимических, прочих показателей) связей.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа стандартизованных параметров пациентов (гематологических и иммунологических), страдающих обострением глубокой пиодермии, хронического пиелонефрита, хронического сальпингоофорита были установлены две закономерности. Первая указывает на инфекционный процесса в общем, а вторая характеризует специфические нарушения, которые напрямую зависят от патогенеза заболеваний.

При оценке рутинных гематологических показателей мы пришли к выводу, что они не носят специфического характера, а следовательно, не имеют высокого диагностического значения при выбранных нозологиях.

Анализ показателей иммунного статуса выявил универсальный характер патологии и был представлен либо дисбалансом, либо подавлением клеточного звена иммунитета, стимуляцией гуморального, снижением фагоцитарной активности патологии, при наличии риска формирования аутоагрессивных, токсических состояний, увеличения провоспалительных цитокинов.

Методические уровни оценки иммунологического статуса включали следующее: предварительный, направленный на выявление от минимальной до предельной, отдельных показателей иммунитета и конкретных, которые направлены на выявление, с использованием частотного анализа, риска развития заболевания второй-третьей степеней по отдельным тестам; точечный по отдельным параметрам с определением вектора и степени отличий от нормы.

В ходе исследования нами были определены максимальные изменения клеточного звена иммунитета при ОГП, медианные при ОХПН, ОХСО. Динамика показателей гуморального звена иммунитета и *натуральных киллеров (НК)* определена как максимальная и средняя. При этом, максимальные вариации изменения фагоцитарных показателей были определены при ОГП и ОХСО.

В острой стадии гнойно-воспалительного поражения дермы кожи, проведенный частотный анализ, констатировал угнетение клеточного звена иммунитета, преобладание иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и молекул средней массы. Следует отметить, что данные результаты сочетались с угнетением показателей фагоцитарного звена иммунитета. В случае рецидива хронического пиелонефрита регистрировалась изменения показателей клеточного иммунитета, гуморального, с учетом повышения показателей цитокинового звена. В свою очередь, при обострении хронического сальпингоофорита регистрировались нарушения гармонизации между показателями клеточного звена иммунитета, при повышении показателей гуморального, фагоцитарного и цитокинового звеньев.

Формула расстройств иммунной системы характеризовалась избирательным фармакологическим воздействием при определенных гнойно-воспалительных нозологиях: ОГП – *циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)* третьего ранга (положительный вектор вариации), *натуральные киллерные клетки цитотоксические* третьего ранга (положительный вектор вариации), *ИЛ 6* третьего ранга (положительный вектор вариации); ОХСО – *T-клетки* третьего ранга (положительный вектор вариации), *Ig M* третьего ранга (положительный вектор вариации); ОХПН – *B-лимфоциты* третьего ранга (положительный вектор вариации), *молекулы средней массы (МСМ)* третьего ранга (положительный вектор вариации), *тест с нитросиним тетразолием спонтанный* второго ранга (отрицательный вектор вариации).

На наш взгляд, определенные комбинации патологических реакций на гнойное воспаление находят-

ся в прямой зависимости от механизма развития заболевания и обладают значительным диагностическим потенциалом.

При анализе метаболических показателей была выявлена универсальная реакция активации факторов свободно-радикального окисления липидов и белков на фоне дисбаланса ферментативных и неферментативных параметров антиоксидантной системы. У пациентов с ОГП, ОХПН, ОХСО выраженность этих изменений прогрессивно возрастала. При рассмотрении слагаемых типовых формул метаболических расстройств выявлены следующие ключевые параметры: при обострении глубокой пиодермии – витамин *E* (ВЕ) третьего ранга (положительный вектор вариации), МДА второго ранга (положительный вектор вариации), ОАА второго ранга (отрицательный вектор вариации); при обострении хронического пиелонефрита – оснований Шиффа (ОШ) второго ранга (положительный вектор вариации), СОД второго ранга (отрицательный вектор вариации), МДА третьего ранга (положительный вектор вариации); при обострении хронического сальпингоофорита ($VE^+_2 OAA^-_2 OSH^+_2$).

Стратегической задачей исследования было выявление клинико-лабораторного эффекта дифференцированной иммунотерапии, ее механизмов, с разработкой лабораторных показаний для выбора отдельных вариантов лечения. Процесс оценивания и формирования соответствия результативности эффектов фармако-иммунологической комбинации препаратов, используемых при гнойно-воспалительных нозологиях, определенного происхождения, а именно с галавитом оказался объективно некорректным. Поэтому, нами были проанализированы точки приложения «собственного» эффекта иммунокорректора.

Из 24 избранных иммунологических параметров, с учетом действия системного иммуномодулятора, у пациентов страдающих обострением глубокой пиодермии установлен факт репрезентативного изменения пяти иммунологических показателей до начального уровня. В этом случае, наблюдалось увеличение активности не только показателей гуморального, но и фагоцитарного звена иммунитета со снижением показателей цитокинового звена. По итогу, при ОГП формула расстройств иммунной системы выглядела следующим образом: факторы некроза опухоли (ФНО) третьего ранга (отрицательный вектор вариации), клетки маркера апоптоза (отрицательный вектор вариации), *Ig M* второго ранга (положительный вектор вариации).

У больных, страдающих ОХПН, на фоне применения системного иммуномодулятора, были выявлены положительные изменения от начального уровня семи иммунологических параметров. Формула расстройств иммунной системы была следующей: фагоцитарный показатель третьего ранга (положительный вектор вариации), тест с нитросиним тетразолием третьего ранга (положительный вектор вариации), иммуноглобулины класса *G* третьего ранга (отрицательный вектор вариации).

У лиц женского пола, с ОХСО, подвергнутых системной иммуномодулирующей терапии, зарегистрированы значительные отличия показателей клеточного звена иммунитета, гуморального и цитокинового – по семи параметрам. Формула расстройств иммунной системы, базирующаяся на вышеуказанных результатах, выглядит следующим образом: НК Т- зависимые третьего ранга (положительный вектор вариации), ЦИК третьего ранга (отрицательный вектор вариации), *Ig M* третьего ранга (отрицательный вектор вариации).

Под влиянием комбинации модулятора галавита с антиоксидантом гитоксеном у пациентов произошло снижение вариаций параметров метаболического статуса от уровня нормы при ОХПН и ОХСО, но не ОГП. Определение состава ключевых мишеней иммунометаболической терапии показало их дифференцированность в зависимости от вида патологических процессов. При пиодермии опорными показателями была активация антиокислительной активности (ОАА) плазмы крови, на фоне накопления витамина *E* и снижения уровня малонового диальдегида (МДА); при пиелонефрите отмечено угнетение образования МДА со стимуляцией антиокислительной активности и общих тиолов; при сальпингоофорите произошло повышение образования антиоксидантного фермента, антиокислительной активности и уменьшение исходного завышенного церулоплазмينا.

Приведенные данные свидетельствуют, что патогенез гнойно-воспалительных заболеваний, по видимому, определяюще влияет на характер типовых изменений иммуно-метаболических показателей у больных и на наборы ключевых мишеней комбинации модулятора с метаболитом.

Таким образом, механизм действия модулятора галавита и его комбинации с метаболитом гитоксеном оказался дифференцированным при ГВЗ различного генеза, что не подтверждает наличие у него неких, однажды установленных, универсальных, стабильных паспортных мишеней в иммуно-метаболической системе. Возможно, что эта закономерность распространяется и на другие аналогичные препараты.

В предварительных исследованиях было показано, что дополнительная иммунотерапия в целом, хотя и с определенными особенностями, стимулировала общую действенность базовой терапии ГВЗ. При этом мишенями модуляторов и их комбинаций оказались не только иммунологические, но и гематологические, бактериологические и иные показатели больных.

Дополнительную информацию дает использование ранговой оценки сгруппированных гематологических, иммунологических, бактериологических и иных показателей, позволяющее свести отдельные

функции организма к одной цифре и количественно охарактеризовать ее по шкале – значительные (>66%), средние (33-66%), несущественные (<33%) отличия.

Для повышения клинико-лабораторной эффективности стандартного лечения ОГП были избраны модуляторы различного происхождения: *ронколейкин*, стимулирующий *T*, *B*-клетки, НК, образование эндогенных кортикостероидов, интерферона; *ликопид* – увеличивающий бактерицидную и цитотоксическую активность фагоцитов, *T*, *B*-клеток, синтез антител, цитокинов, их комбинация.

Важную информацию дает сопоставительный анализ ключевых параметров ФРИС до и после лечения. Так, в остром периоде ОГП у пациентов согласно ФРИС наблюдалось максимальное накопление индукторов аутоиммунных процессов ЦИК, НК с цитотоксической функцией, провоспалительного ИЛ 6. После проведения традиционного лечения формула видоизменилась, отражая стимуляцию содержания третьей степени – ИЛ 8, НКц, *маркеров апоптоза* (Ma) клеток. После дополнительного назначения пациентам *ронколейкина* регистрировалась преимущественная избыточная продукция высокой степени *Ig M*, ЦИК, *T*-активных клеток; то же – *ликопида*: *T*-регуляторов, *Ig A*, *T*-цитотоксических лимфоцитов/супрессоров; то же – комбинации двух модуляторов – НКц, *IgG* и противовоспалительного ИЛ 4.

Все приведенные данные отражают общую закономерность – итоговую активацию иммунологической реактивности у пролеченных больных с определенной заменой ключевых параметров. Мы это связали с тем, что повторное обследование пациентов совпало с первой стимулирующей фазой действия модуляторов, которая сменяется модулирующей через несколько недель или даже месяцев.

На основе ранее представленных результатов исследования, иммунофармакологическое действие базисной терапии обострения глубокой пиодермии, воздействует на определенные параметры всех звеньев иммунитета за исключением цитокиновых. В результате применения *ронколейкина* отмечены репрезентативные выборки *T*- лимфоцитов, *B*- лимфоцитов, фагоцитарных показателей и *T*-лимфоцитов, фагоцитарных показателей, цитокиновых; *ликопида* – клеточные показатели, фагоцитарные показатели и *B*-лимфоциты, цитокиновые показатели; *галавита* – фагоцитарные показатели, цитокиновые показатели и *T*-лимфоциты, фагоцитарные показатели. При назначении *ронколейкина* с *ликопидом* – *T*-лимфоциты, фагоцитарные показатели и *T*-лимфоциты. Анализ исследуемых результатов регистрирует способность отдельных звеньев иммунитета к дифференцированной отзывчивости на моно и комбинированную иммунокоррекцию у пациентов, страдающих ОГП. Стоит отметить, что данные результаты характеризуют дифференцированное проявление быстрого и эффективного воздействия препаратов.

Конкретизация точек приложения иммуномодуляторов, до базисных параметров формулы мишеней иммунокоррекции, на изученной нами клинической схеме терапии ГВЗ представлена следующими результатами.

Стандартная терапия характеризуется активацией показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, с угнетением уровня *T* - *цитотоксических лимфоцитов* (*Tc*). Качественный состав точек приложения при дополнении терапии *ронколейкином* подвергся полному изменению. При этом, оказывая влияние на *T*-актив. лимфоциты, иммуноглобулины класса *G*, и *T*-клетки. Использование *ликопида* усиливало не только поглотительную, но и метаболическую способности фагоцитов при условии угнетения ИЛ 6. Такие же изменения регистрируются и при применении *галавита*.

Выявлено дифференцированное влияние на комбинированные клинико-лабораторные параметры различных вариантов иммунофармакомодуляции. Отмечена довольно высокая результативность всех видов иммунофармакокоррекции в случае устранения клинических, гематологических и иммунологических параметров. Исключением является применение *ронколейкина*, так как санация гнойно-воспалительных локусов была снижена.

Учитывая обратный анализ, у лиц женского пола с ОГП, типовых ФМИ были выбраны лабораторные показания с целью подбора целенаправленной, разновариантной иммунотерапии. Базисная терапия показана при угнетении содержания *B*-лимфоцитов, *T*- цитотоксических лимфоцитов, НСТ-спонтанного. *Ронколейкин* показан при угнетении *T*-активных лимфоцитов, иммуноглобулинов класса *G* и *T*-лимфоцитов. Применение *ликопида* возможно при угнетении поглотительной и метаболической способности фагоцитов. В свою очередь, *галавит* нормализует показатели цитокинового звена иммунитета в комплексе с увеличением количества клеток *маркера апоптоза*. Комбинация *ронколейкина* с *ликопидом* при глубокой пиодермии актуальна в случае снижения активности *B*-лимфоцитов, *T*-цитотоксических лимфоцитов и оперативной кислород-продуцирующей способности нейтрофилов.

На основании характера иммунопатологии, при рецидивировании хронического пиелонефрита, необходимо представить ряд иммунокорректирующих средств: *деринат*, *суперлимф* и *галавит*.

У пациентов с ОХПН в остром периоде заболевания регистрировалось избыточное количество *B*-клеток, маркеров токсикоза – МСМ, снижение оперативного НСТтеста.

У больных, подвергнутых стандартному лечению, при выписке из стационара, формировалась иная форма ключевых лабораторных расстройств – НК с цитотоксическими свойствами, иммунных глобулинов и провоспалительного фактора некроза опухоли (ФНО- α). Комплекс базовых лекарственных средств с *суперлимфом* обеспечил преимущественную активацию поглотительной способности фагоцитов и син-

тез иммуноактивных ЦИК. После дополнительного введения *дерината* у пациентов с ОХПН отмечалось увеличение числа *T*-регуляторов, тимусзависимых НК-клеток, концентрации *Ig M*. После проведения двухкомпонентной иммунотерапии у больных регистрировалась активация иммунологической реактивности по *B*-клеткам, фагоцитарному показателю, *T_H*-клеткам.

Анализ состава итоговой *формулы расстройств иммунной системы* (ФРИС) у больных также продемонстрировал закономерность не нормализации, а модификации, скорее даже стимуляции иммунного статуса после проведенного иммунотропного лечения.

Быстрое и эффективное действие базисной терапии ОХПН на определенные звенья иммунитета дало наименьшие результаты, так как репрезентативные изменения регистрировались только по гуморальному и клеточному звеньям. Наблюдалось не только количественное, но и качественное удвоение вышеназванного результата при терапии *суперлимфом* и *галавитом* – *K*-, *Ф*-, *Ц*- и *Ц*-; *K*-, *Ц*- и *T*-, *Ц*-; *B*-, *Ц*- и *T*-, *B*-. Потенцированное усиление активности иммунной системы обусловлено применением *дерината* и комбинации с *суперлимфом* – *T*-, *B*-, *Ц*- и *Ф*-, *Ц*-; *T*-, *B*-, *Ф*-, *Ц*- и *K*-, *Ц*-.

Определенные точки приложения действия на лимфоидную систему различных схем иммунофармакомодуляции. Так, при базисной терапии ФМИ характеризовалась повышением активности *T*-лимфоцитов, *Ig A* и угнетением ЦИК. В диапазон мишеней иммунофармакокоррекции, при ее дополнении *суперлимфом*, попали НКт и НКр, ИЛ 4 с положительным вектром вариации. При одинаковых условиях использование *дерината* провоцировало увеличение количества *T*-регуляторных клеток и *B*-лимфоцитов. Реализация увеличения фагоцитарного показателя, ИЛ 4 и угнетение *T*-регуляторных лимфоцитов выявлено при терапии *галавитом*. Комбинированное применение иммунофармакокоррекции – *T*-хелперов, *Tr* и снижения ЦИК.

В исследовании был предусмотрен выбор лабораторных параметров, основанный на оценке результатов слагаемых формул мишеней иммунокоррекции. С целью применения у пациентов с ОХПН отдельных видов иммунофармакотерапии. При этом, базисная терапия эффективна в рамках угнетения количества *T*-лимфоцитов, *IgA* и увеличения ЦИК. *Суперлимф* – натуральные киллеры тимусзависимые и натуральные киллеры регуляторные – снижение количества, а ИЛ 4 – увеличение. Аналогичные результаты – при назначении *дерината* по *T*-лимфоцитам регуляторным, *B*-лимфоцитам, *T*-лимфоцитам цитотоксическим; как и комбинации с *галавитом* и комплекса *суперлимфа* с *деринатом* – снижение фагоцитарного показателя, ИЛ 4, *T*-лимфоцитов регуляторных и *T*-хелперов, *T*-лимфоцитов регуляторных, увеличение ЦИК соответственно.

На основе анализа литературных данных зарубежных и отечественных источников для повышения эффективности стандартной терапии при ОХПН были выбраны: *тимоген*, *полиоксидоний* и *галавит*.

У пациенток ОХСО, согласно исходной формулы расстройств иммунной ФРИС, ведущими оказались: дефицит *T*-клеток, избыточное содержание *Ig M* на фоне роста уровня ИЛ 6.

После реализации стандартного не иммунотропного лечения в числе ключевых тестов оказались – *Ig G* с вектором стимуляции, НСТсп и *T*-хелперы (*T_H*) – супрессии. В случае дополнительного назначения большим женщинам *тимогена* произошло увеличение уровня – *T*-активных лимфоцитов, ИЛ 8, ФЧ. В аналогичных условиях стимулятор фагоцитоза *полиоксидоний* обеспечил – потенцирование поглотительной способности фагоцитов и числа двух регуляторных субпопуляций НК. В свою очередь комплекс *тимогена* с *полиоксидонием* способствовал накоплению *B*-клеток, провоспалительного ИЛ 8, увеличению ФЧ.

По результатам проведенного исследования мобильное и эффективное иммунофармакотропное действие стандартной терапии ОХСО, относительно звеньев иммунитета, было количественно распределено следующим образом: клеточное, гуморальное и клеточное, клеточное звенья. Однако, с учетом репрезентативной динамике установленной по показателям клеточных и гуморальных защитных реакций, при назначении *тимогена* выявлена низкая эффективность. Использование комбинации *полиоксидония* и *галавита* оказало целенаправленное влияние на *T*-, *Ф*-, *Ц*- и *T*-, *Ф*-; *K*-, *Ф*-, *Ц*- и *B*-, *Ц*-звенья. Комбинированная иммунофармакотерапия с использованием *тимогена* и *полиоксидония* у больных лиц женского пола обусловила нормализующее действие на клеточные, гуморальные и фагоцитарные параметры.

На основе вышесказанного была поставлена задача по выявлению ключевых точек приложения иммунофармакотропных эффектов. ФМИ при стандартной терапии ОХСО была представлена следующим образом – уменьшение числа *T*-лимфоцитов активированных, *T*-хелперов (*T_H*), увеличение *IgM*. Комбинация с *тимогеном* – увеличение *T*-хелперов *T*-лимфоцитов цитотоксических и НКр. Необходимо провести аналогию результатов определения ключевых мишеней с *полиоксидонием* – накопление *Tr*, интенсификацию метаболической и поглотительной способности фагоцитов, а также с *галавитом* – активация поглотительной функции фагоцитов, ИЛ 4 и числа *T*-зависимых НК. Базисными мишенями в лимфоидной системе, лиц женского пола страдающих ОХСО, при использовании *тимогена* и *полиоксидония* следующие: *T_H*, НСТак – со стимулирующим потенциалом динамики и МСМ – с подавляющим.

Анализ состава ключевых ФМИ позволил представить клинико-лабораторные параметры для применения дифференцированной иммунофармакотропной терапии пациентов. Применение стандартной

терапии обусловлено при увеличении *T*- лимфоцитов активированных, *T*- хелперов и *IgM*. Недостаток *T*- хелперов, *T*- лимфоцитов цитотоксических и НКр дополняется назначением тимомиметика. Необходимо отметить, что *полиоксидоний* эффективно корректирует снижение *T*- лимфоцитов регуляторных, со снижением НСТсп и ФЧ. *Галавит* назначается при снижении фагоцитарного числа, провоспалительного цитокина и НКт. Комплексное лечение *timoгеном* и *полиоксидонием* предусмотрено при инактивации клеточного звена иммунитета, супрессии НСТак и увеличением МСМ.

Результирующая оценка клинико-лабораторной эффективности действия позволил определить сопоставимый уровень активности препаратов и охарактеризовать его выраженность и направленность эффекта.

Представленные в ходе исследования различные гнойно-воспалительные процессы мягких тканей и мочеполовой системы характеризуются однотипными изменениями иммунологических параметров, которые представлены угнетением *T*- звена иммунитета, фагоцитарных показателей и активации гуморальной защиты. Помимо этого, имеется определенный риск формирования не только аутоагрессивных, но и токсических реакций, накопление провоспалительных цитокинов.

В таком случае, формула расстройств иммунной системы характеризуется: при ОГП – ЦИК третьего ранга (положительный вектор вариации), НКц третьего ранга (положительный вектор вариации), ИЛ 6 третьего ранга (положительный вектор вариации), при ОХПН – *B*-клеток третьего ранга (положительный вектор вариации), МСМ третьего ранга (положительный вектор вариации), НСТсп второго ранга (отрицательный вектор вариации). *Обострени хронического сальпингоофорита* обусловлено наличием (T_3 , IgM^+ , $ИЛ6^+$) и механизма «собственного» действия иммуномодулятора *галавита*. При ОГП наблюдается увеличение до третьего ранга ЦИК, НКц и ИЛ 6; при обострени хронического пиелонефрита также активация до третьего ранга ИЛ 4, ФП, Тр; при обострени хронического сальпингоофорита произошли изменения по НКт до третьего ранга (положительный вектор вариации), ЦИК третьего ранга с отрицательным вектором вариации и аналогично, предыдущему показателю *Ig M*.

На основании использования различных видов анализа результатов клинико-лабораторного мониторинга больных с ГВЗ установлен итоговый рейтинг снижающейся эффективности вариантов дополнительного иммуностропного лечения: при ОГП – комбинация *ронколейкина* с *ликопидом*; *ликопид*; далее *ронколейкин*, *галавит*; при ОХПН – *суперлимф+деринат*, *галавит*; *деринат*; *суперлимф*; при ОХСО – *полиоксидоний*, *галавит*, *timoген*; композиция *полиоксидония* с *timoгеном*. Эффективность одного стандартного терапевтического пособия во всех случаях оказалась существенно меньшей. Установлено, что в группах больных с 3 нозоформами ГВЗ до и через два-три месяца после традиционного и комплексного лечения с *галавитом* и *гипоксеном*, частота формирования иммунопатологического инфекционного синдрома соответственно составила: 53-35-18%, 52-50-22%, 64-45-26%; гематологических маркеров воспаления – 50-33-26%, 45-39-21%, 56-34-18%; бактериологических показателей – 25-14-4%, 21-14-10%, 21-14-8%; клинических параметров – 61-35-20%, 40-17-4%, 79-30-8%. Явно установлена существенная утрата клинико-лабораторной действенности одного общепринятого набора лекарственных средств к второму-третьему месяцу и сохранение результативности их комбинации с модулятором *галавитом* и антиоксидантом *гипоксеном*, особенно по образованию иммунопатологического синдрома, гематологических и клинических показателей.

Заключение. В ходе исследования была выявлена клинико-лабораторная эффективность дифференцированной иммунотерапии, установлены диагностические гемато-иммуно-метаболические параметры значимых лабораторных показаний, оценена клинико-лабораторная эффективность стандартного и иммунотерапевтического лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями. Практический аспект проведенной работы подразумевает использование врачами общей практики (семейными), не являющимися специалистами в области клинической иммунологии, разработанных программ для ЭВМ при различных заболеваниях, путем введения цифровой части иммунограммы пациента в компьютер с итоговым получением списка рекомендуемых препаратов, из которых, согласно стандартным фармакологическим показаниям, противопоказаниям и другим критериям подбирается персонализированная иммунофармакотерапия. Дальнейшая разработка темы научного исследования имеет как практический, так и теоретический аспекты. Установление диагностически значимых гемато-иммуно-метаболическими параметров, формализованных в виде формул, позволит расширить спектр распознавания патологических представляется возможность сформулировать прикладной аспект тематики научного исследования, включающий увеличение диапазона практического применения иммуно-фармакологических воздействий для повышения эффективности лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями при использовании моноиммуномодуляторов различного происхождения, механизма действия, комбинаций, сочетания с метаболическим и антиоксидантом с определением лабораторных маркеров оптимальных видов иммунотерапии.

Литература

1. Земсков А.М., Земсков В.М., Бережнова Т.А., Земскова В.А., Кулинцова Я.В. Лабораторные

показатели, как маркеры диагностики и иммунотерапии инфекций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-20. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-20.pdf> (дата обращения: 05.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321474c3a2d7.85794866.

2. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А., Воронцова З.А., Золоедов В.И. Инновационно-аналитические технологии по итогам традиционного иммунологического мониторинга больных // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 40–43. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16349.

3. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2-17. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4764.pdf> (Дата обращения: 30.04.2014). 39. DOI: 10.12737/3859.

4. Раннева Л.К., Хадарцева К.А. Применение препарата «спирамицин-веро» и раствора «анолит» для лечения вульвовагинитов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №1. Публикация 2-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-10.pdf> (дата обращения: 17.02.2016). DOI: 10.12737/18565.

5. Ремез Е.А., Файзрахманова Л.Р., Наговицина С.В., Хадарцева К.А. Использование магнитотерапии при лечении хронических сальпингоофоритов // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, №4. С. 214-215.

6. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Продукция цитокинов клетками цельной крови реконвалесцентов внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного СВЧ облучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 2- 57. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf> (дата обращения 30.06.2014).

7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Волков В.Г., Хадарцева К.А., 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.

References

1. Zemskov AM, Zemskov VM, Berezhnova TA, Zemskova VA, Kulintsova YV. Laboratornye pokazateli, kak markery diagnostiki i immunoterapii infekcij [Laboratory indicators as markers for the diagnosis and immunotherapy of infections]. Bulletin of new medical technologies (electronic journal). 2017[cited 2017 Dec 05];4[about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-20.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321474c3a2d7.85794866.

2. Zemscov AM, Zemscov VM, Zemscova VA, Vorontsova ZA, Zoloedov VI. Innovatsionno-analiticheskie tekhnologii po itogam traditsionnogo immunologicheskogo monitoringa bol'nykh [innovative and analytical technologies according to the results of traditional immunological monitoring of patients Journal of New Medical Technologies. 2019;2:40-3. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16349. Russian.

3. Ranneva LK KHadartseva KA. Primeneniye preparata "spiramitsin-vero" dlya lecheniya vospalitel'nykh zabolovaniy zhenskikh polovykh organov [Use of the drug "spiramycin-vero" in treatment of pelvic inflammatory diseases]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye [internet]. 2014 [cited 2014 Apr 30]; 1. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4764.pdf>. 39. DOI: 10.12737 / 3859.

4. Ranneva LK, KHadartseva KA. Primeneniye preparata «spiramitsin-vero» i rastvora «anolit» dlya lecheniya vul'vovaginitov [Use of the drug "spiramycin-vero" and the solution "anolyte" for treatment of the vulvovaginitis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdanie [internet]. 2016[cited 2016 Feb 17];1[about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT /Bulletin/E2016-1/2-10.pdf>. DOI: 10.12737/18565.

5. Remez EA, Fayzrakhmanova LR, Nagovitsina SV, KHadartseva KA. Ispol'zovanie magnitoterapii pri lechenii hronicheskikh sal'pingooforitov [The use of magnetotherapy in the treatment of chronic salpingoophoritis]. Bulletin of new medical technologies. 2011;18(4):214-5.

6. KHadarcev AA, Terekhov IV, Nikiforov VS, Bondar' SS. Produktiya citokinov kletkami cel'noj krovi rekonvalescentov vnebol'nichnoj pnevmonii pod vliyaniyam nizkointensivnogo SVCH-oblucheniya [roduction of cytokines by whole blood cells of patients with community-acquired pneumonia under the influence of lowintensity microwave irradiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy (ehlektronnyj zhurnal). 2014 [cited 2014 Jun 30];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4815.pdf>

7. KHadarcev AA, Morozov VN, Volkov VG, KHadarceva KA, Karaseva JV, Hromushin VA, Granatovich NN, Gusak JuK, Chukseva JV, Pan'shina MV. Mediko-biologicheskie aspekty reabilitatsionnosstanovitel'nyh tekhnologij v akusherstve: monografija [Medical and biological aspects of reha-

bilitation and rehabilitation technologies in obstetrics: a monograph]. Pod red. Nadarcevoj KA Tula: OOO «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

Библиографическая ссылка:

Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А., Михайлова М.Д., Земскова В.А., Добросоцких Г.В. Перспективы иммуно-терапии гнойно-воспалительных заболеваний // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-4.pdf> (дата обращения: 17.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16625. *

Bibliographic reference: Dyadina K.S., Zemskov A.M., Berezhnova T.A., Mikhailova M.D., Zemskova V.A., Dobrosotsky G.V. Perspektivy immunoterapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij [Prospects for immunotherapy of purulent inflammatory diseases]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 17];2 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16625.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА КОРЫ ДУБА
ОБЫКНОВЕННОГО (ЧЕРЕШЧАТОГО) (*QUERCUS ROBUR L.*,
СЕМЕЙСТВО БУКОВЫЕ – *FAGACEAE*)
(СООБЩЕНИЕ IV – АЦЕТОНОВЫЙ ЭКСТРАКТ)

Г.Т. СУХИХ**, В.В. ПЛАТОНОВ***, В.Е. ФРАНКЕВИЧ**, В.А. ДУНАЕВ*, М.В. ВОЛОЧАЕВА**

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д.128, Тула, 300012, Россия

** ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д.4, Москва, Россия

*** ООО «Террапромвест», ул.Перекопская, д. 5б, Тула, 300045, Россия

Аннотация. В сообщении приведены результаты изучения химического состава ацетонового экстракта, полученного после последовательной исчерпывающей экстракции коры дуба обыкновенного (черешчатого) н-гексаном, толуолом и хлороформом, с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 43 индивидуальных соединения, для которых определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. **Цель исследования** – получение новых соединений о химическом составе органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого), сопоставление структур соединений известных литературе по фитотерапии со структурами обнаруженными в ацетоновом экстракте, определение основных направлений фармакологического действия. **Материалы и методы исследования.** Химический состав ацетонового экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого) был изучен хромато-масс-спектрометрией, условия которой следующие: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения GCMS Solution 4.11. **Результаты и их обсуждение.** Следует отметить весьма существенное отличие состава ацетонового экстракта от н-гексанового, толуольного и хлороформного, заключающееся в незначительном содержании и спектре соединений углеводородов, сложных эфиров – 9,84 и 1,55 (масс. % от экстракта), и в тоже время присутствием одно-, двух- и трехатомных фенолов, предельных, непредельных и ароматических кислот, стеринов, гликозидов, кетонов, спиртов и альдегидов, в количестве: 13,92; 13,18; 43,33; 5,10; 4,27; 4,80 и 3,72 (масс. % от экстракта), соответственно. Как, и в случае других экстрактов отмечено доминирование в составе экстракта стеринов, не только по количественному содержанию, но и структуре соединений, при существенном преобладании: *Cholest-5-en-3-ol, (3.β)-carbonochloridata* – 25,46 (масс. % от экстракта), или – 77,81 (масс. % от суммы стеринов); среди фенолов преобладает: *1,2,3-Benzenetriol* – 10,04 (масс. % от экстракта); предельных жирных кислот: *Hexadecanoil acid*, непредельных – *cis-13-Eicosenoic acid*; углеводородов: *10-Henecosen (c, t)*; *9-Tricosen, (Z)*; альдегидов: *13-Octadecenal, (Z)*, спиртов: *1-Hexadecanol*. Именно присутствующие в ацетоновом экстракте стерины, одно-, двух- и трехатомные фенолы, непредельные карбоновые кислоты, углеводороды, будут определяющими его фармакологические действия в широком спектре серьезных заболеваний, в том числе и онкологии. **Заключение.** Впервые выполнено подробное изучение особенности химического состава органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) на примере ацетонового экстракта, полученного после последовательной исчерпывающей экстракции исходного сырья н-гексаном, толуолом и хлороформом. Хромато-масс-спектрометрия позволила обнаружить в составе ацетонового экстракта 43 индивидуальных соединения, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, определено количественное содержание, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. Характерной особенностью состава ацетонового экстракта является наличие в нём значительного количества стеринов, фенолов, углеводородов, карбоновых кислот, которые определяют основные направления фармакологического действия экстракта.

Ключевым слова: ацетоновый экстракт, кора дуба, н-гексан, толуол, хлороформ, хромато-масс-спектрометрия.

THE CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC MATTER OF THE OAK BARK ORDINARY
(QUERCUS ROBUR L., FAMILY - FAGACEAE)
(MESSAGE IV - ACETONE EXTRACT)

G.T. SUKHIKH**, V.V. PLATONOV***, V.E. FRANKEVICH**, V.A. DUNAEV*, M.V. VOLOCHAEVA***

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

** FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I.Kulakov", Oparin Str., 4, Moscow, Russia

*** LLC "Terraprominvest", Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

Abstract. The report presents the results of a study of the chemical composition of the acetone extract obtained after sequential exhaustive extraction of the bark of ordinary oak (petiole) n-hexane, toluene and chloroform. We used chromatography-mass spectrometry; this allowed us to identify 43 individual compounds. We determined their quantitative content, obtained mass spectra and structural formulas, and performed a calculation of the structural group composition of the extract. **The purpose of the study** was to obtain new compounds on the chemical composition of the organic matter of ordinary oak bark (petiolate), to compare the structures of compounds known in the literature on herbal medicine with structures in acetone extract, to determine the main directions of pharmacological action. **Materials and research methods.** Chromatography-mass spectrometry was used in the study: a GC-2010 gas chromatograph coupled to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer running software GCMS Solution 4.11. **Results and its discussion.** A very significant difference in the composition of the acetone extract from n-hexane, toluene and chloroform lies in the low content and spectrum of hydrocarbon compounds, esters - 9.84 and 1.55 (wt.% of the extract), and the simultaneous presence of one-, two- and triatomic phenols, saturated, unsaturated and aromatic acids, sterols, glycosides, ketones, alcohols and aldehydes, in the amount of: 13.92; 13.18; 43.33; 5.10; 4.27; 4.80 and 3.72 (wt. % of extract), respectively. As in the case of other extracts, we noted the dominance of sterols in the extract, not only in the quantitative content, but also in the structure of the compounds, with a significant predominance: *Cholest-5-en-3-ol,(3.β)-carbonochloridata* – 25.46 (mass % of the extract), or 77.81 (mass % of the total sterols); among phenols prevails: *1,2,3-Benzenetriol* – 10.04 (wt.% from the extract); saturated fatty acids: *Hexadecanoil acid*, unsaturated fatty acids – *cis-13-Eicosenoic acid*; hydrocarbons: *10-Henecosen (c, t)*; *9-Tricosen, (Z)*; aldehydes: *13-Octadecenal, (Z)*, alcohols: *1-Hexadecanol*. The sterols, mono-, di- and triatomic phenols, unsaturated carboxylic acids, hydrocarbons in the acetone extract will determine its pharmacological actions in a wide range of serious diseases, including oncology.

Conclusion. For the first time, a detailed study of the chemical composition of the organic matter of ordinary oak bark (petiole) was performed using the example of an acetone extract obtained after successive exhaustive extraction of the feedstock with n-hexane, toluene, and chloroform. Chromato-mass spectrometry allowed us to detect 43 individual compounds in the composition of the acetone extract. A characteristic feature of the composition of the acetone extract is the presence in it of a significant amount of sterols, phenols, hydrocarbons, carboxylic acids, which determine the main directions of the pharmacological action of the extract.

Keywords: acetone extract, oak bark, n-hexane, toluene, chloroform, chromato-mass spectrometry.

Цель исследования – получение новых соединений о химическом составе органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого), сопоставление структур соединений известных литературе по фитотерапии со структурами обнаруженными в ацетоновом экстракте, определение основных направлений фармакологического действия последнего, с учетом особенностей его структурно-группового состава и структуры соединений доминирующих групп.

Характеристика исходного лекарственного сырья, его химический состав и фармакологические действие приведены в [1, 2, 5-7].

Высушенное сырьё, предварительно разрезанное на мелкие кусочки, размалывают до порошка в фарфоровой мельнице, который затем подвергли последовательной исчерпывающей экстракции н-гексаном, толуолом и хлороформом при их температурах кипения. По окончании данных стадий экстракции твёрдый остаток высушивали до постоянной массы в вакуумном сушильном шкафу, и после чего была выполнена экстракция ацетоном при его температуре кипения. Экстракцию ацетоном закончили при достижении коэффициента преломления равного его исходному значению, после чего ацетон был отогнан в вакуумном роторном испарителе до получения тёмно-коричневого тягучего маслянистого продукта.

Химический состав ацетонового экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого) был изучен хромато-масс-спектрометрией, условия которой следующие: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

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

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

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма ацетонового экстракта дана на рис. 1.

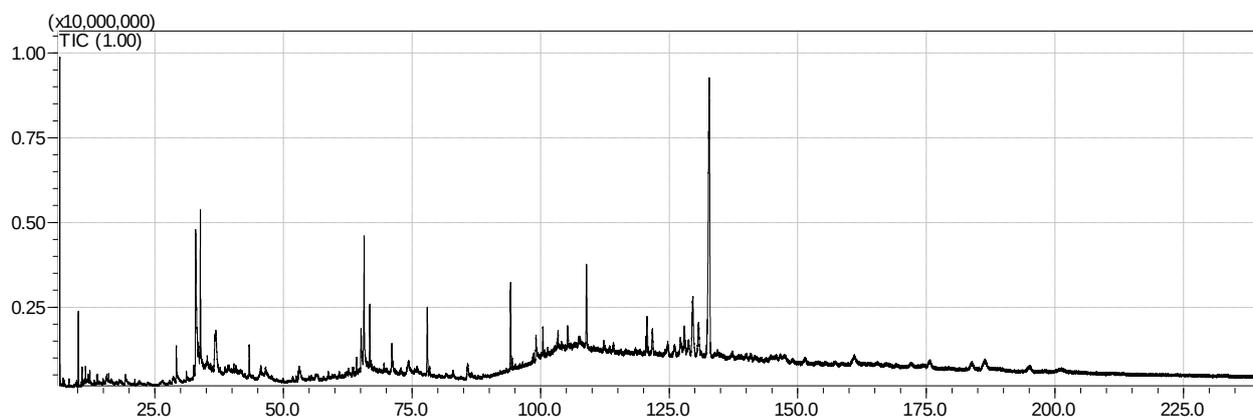


Рис.1. Хроматограмма

Перечень соединений идентифицированных в ацетоновом экстракте, их количественное содержание приведены в табл., данные которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Из табл. следует, что состав ацетонового экстракта характеризуется значительным содержанием структур циклопентанпергидрофенантрена и тритерпенов, а именно холестанов: *Cholesta4,6-dien-3-ol*, (3.β); *Cholesta-2,4-dien*; *Cholest-5-en-3-ol* (3.β)-*carbonochloridat*; эргостанов: *Ergost-5-en-3-ol*, *acetat*, (3.β.,24.R.); андростанов: *5.α-Androst-z-en-17-β-ol,-17-methyl*, скополетина: *Scopoletin*, проявляющие специфические физиологические свойства и формирующие важные фармакологические группы действующих начал различных лекарственных препаратов на основе растений. Стероидное ядро присутствует в половых и надпочечниковых гормонах, желчных кислотах, холестерине у человека и животных. Стероиды участвуют в построении внутренних мембран клеток, присутствуют во всех растениях, грибах, дрожжах. Их молекулы в различных позициях присоединяют гидроксил-стиролы (ситостеролы, стигмастерол, спинастирол, эргостерол), а также кетонные и карбоксильные группы.

Важной группой соединений, формирующих направление фармакологического действия препаратов на основе различных лекарственных растений, в том числе и ацетонового экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого), являются ненасыщенные карбоновые кислоты, углеводороды и фенолы. Среди карбоновых кислот, содержащих двойные связи и углеводородов были идентифицированы: *9,12-Octadecadienoic (Z,Z)* и *cis-13-Eicosenoic acid*; *10-Heneicosen (c, t)*, *9-Tricosen (Z)*; *3-Tricosen (Z)*, на долю которых в экстракте приходится – 7,30 и 8,28%, соответственно.

Суммарное содержание фенолов – 13,92 (масс. % от экстракта), среди которых доминирует: *1,2,3-Renzenetriol* (10,04 масс. % от экстракта); существенно содержание – *3,4,5-trimethoxyphenol (1,22)* и *2-merhoxy-1,4-Benzenediol (1,22)*, а также – *2-Methoxy-4-vinylphenola (0,93)* (масс. % от экстракта), соответственно. Присутствие значительного количества одно-, двух- и трехатомных фенолов является отличительной особенностью ацетонового экстракта, по сравнению с н-гексановым, толуольным и хлороформным экстрактами изученного лекарственного сырья. Постоянные активности фенолов – противомикробная и антиоксидантная. Противомикробная характеризуется неспецифичностью и широким спектром. По существу простые фенолы могут быть отнесены к группе антиселективов, отличаясь от других представителей этой группы меньшей активностью и меньшим негативным действием на ткани. Механизм действия фенолов связывают с их способностью сорбироваться компонентами цитоплазматической мембраны бактерий, в частности повышая её проницаемость для ионов, прежде всего калия и важных метаболитов, теряемых клеткой, а также воды, поступающей извне и способствующей лизису.

Список соединений

1	6.554	4,27	2-Pentanone, 4-hydroxy-4-methyl-
2	10.151	1	1,3-Dioxolane-4-methanol, 2,2-dimethyl-, (S)-
3	10.894	0,28	Benzoylformic acid
4	11.542	0,22	2-Propanol, 1,1,1-trichloro-2-methyl-
5	29.212	0,93	2-Methoxy-4-vinylphenol
6	31.150	0,21	Phenol, 2,6-dimethoxy-
7	32.944	10,04	1,2,3-Benzenetriol
8	33.503	1,11	1,4-Benzenediol, 2-methoxy-
9	35.208	0,31	trans-Isoeugenol
10	36.833	5,1	D-Allose
11	40.763	0,4	3-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid
12	43.361	1,22	Phenol, 3,4,5-trimethoxy-
13	45.591	0,49	Methyl-(2-hydroxy-3-ethoxy-benzyl)ether
14	52.506	0,26	2-Propenal, 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-
15	53.101	1,34	.beta.-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic acid
16	63.462	0,26	Ethyl (2E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenoate
17	64.193	0,73	Dibutyl Phthalat
18	65.118	2,4	Scopoletin
19	65.409	0,6	Phthalic acid, butyl hexyl ester
20	65.703	6,93	n-Hexadecanoic acid
21	66.797	2,01	10-Heneicosene (c,t)
22	67.062	0,24	2-Bromo dodecane
23	71.076	1,95	1-Hexadecanol
24	74.325	0,72	9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-
25	77.980	2,96	9-Tricosene, (Z)-
26	78.446	0,41	Hexadecane, 2,6,10,14-tetramethyl-
27	85.838	0,93	1-Hexadecanol
28	86.593	0,18	1,7-Dimethyl-4-(1-methylethyl)cyclodecane
29	94.170	3,07	9-Tricosene, (Z)-
30	94.496	0,39	Heneicosane
31	99.111	0,97	9-Heneicosene (c,t)
32	100.448	1,03	13-Octadecenal, (Z)-
33	101.390	0,2	Bis(2-ethylhexyl) phthalate
34	103.386	0,7	1-Heptacosanol
35	108.927	3,51	cis-13-Eicosenoic acid
36	120.678	2,43	9-Octadecenal, (Z)-
37	121.738	1,67	Ergost-5-en-3-ol, acetate, (3.beta.,24R)-
38	127.186	1,28	Cholesta-2,4-diene
39	127.951	2,43	Betulin
40	128.788	1,18	5-.alpha.-Androst-2-en-17-.beta.-ol, 17-methyl-
41	129.615	5,22	Cholest-3,5-dien-7-one
42	130.683	2,96	Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-
43	132.781	25,46	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate

Антиоксидантное (мембраностабилизирующие, цитозащитное) действие фенолов определяется их более высокой, чем у других действующих начал, противорадикальной активностью, обусловленной наличием в структуре фенолов гидроксильных, образующих сопряженную систему с двойными связями бензольного кольца. Легко образуются высокорекреационная редокси-пара типа хинон-гидрохиноном, выступающая в окислительно-восстановительные реакции со свободными радикалами – различными агрессивными метаболитами, например, со свободными жирными кислотами с длинной углеводородной цепью, продуктами превращения катехоламинов и другими, экзогенными ядрами, продуктами радиолиза.

Свободные радикалы способны необратимо повреждать мембраны клеток и внутриклеточных органелл, белки, нуклеиновые кислоты.

Реакции свободнорадикального окисления принимает участие в процессах старения, злокачественного перерождения клеток. Им придается важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, хронических воспалительных заболеваний, дистрофий хрящевой ткани и т.п.

Благодаря антиоксидантному эффекту фенолы и различные их производные защищают от повреждений мембраны клеток, лизосом (препятствуют аутолизу), митохондрий, различные структуры ядра, оказывается в целом цитозащитный эффект. Ингибиторирование реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) для простых фенолов сопоставимо с активностью эталона – токоферола (витамин E) или превосходит её.

Дубильные вещества коры дуба богатые полифенолами, обладают важным действием, которые практически не проникают внутрь клеток и не всасываются. Они коагулируют белки, одевающие тонким слоем слизистые и их крипты (секреты желез и прочие).

Защита поверхностных слоёв клеток от раздражения, симптоматический противовоспалительный эффект лекарственных растений, богатых полифенолами, находит широкое применение при острых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, желудка, кишечника, кожи и в других случаях, в которых очаг доступен для прямого воздействия.

Фенолы ацетонового экстракта предотвращают ненасыщенные карбоновые кислоты и углеводороды, содержащие в цепи двойные и тройные связи от преоксидантного окисления. Все вышеописанное в отношении направлений фармакологического действия лекарственного растительного материала, богатого различными фенолами, характерно и для ацетонового экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого).

Несомненно, что определенную направленность и специфичность фармакологического действия ацетонового экстракта определяют присутствующие в нём альдегиды, прежде всего, непредельные – 9-Octadecenal, (Z) и 13-Octadecenal, (Z), спирты – 1-Hexadecanol, 1-Heptacosanol, 2-Propanol, 1,1,1-trichloro-2-methyl; кетоны – 2-Pentanone, 4-hydroxy-4-methyl, гликозид – D-Allose, количество которых – 3,72; 4,80, 4,27 и 5,10 (масс. % от экстракта). Основная доля сложных эфиров образована фталевой и бензойной кислотами, составляющими – 1,55 (масс. % от экстракта), что значительно меньше их содержания в н-гексановом, толуольном и хлороформном экстрактах [3,4,7].

Весь комплекс данных, характеризующих особенности химического состава ацетонового экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого), позволяет сделать вывод, что направление фармакологического действия, в том числе, приведённые в [3,4,7], следует объяснить наличием в экстракте значительного количества стероидов, фенолов, непредельных карбоновых кислот, углеводородов, содержащих в цепи двойные связи. Определенную роль в этом направлении также играют альдегиды, спирты, гликозиды, кетоны.

Выводы:

1. Впервые выполнено подробное изучение особенности химического состава органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) на примере ацетонового экстракта, полученного после последовательной исчерпывающей экстракции исходного сырья н-гексаном, толуолом и хлороформом. Хромато-масс-спектрометрия позволила обнаружить в составе ацетонового экстракта 43 индивидуальных соединения, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, определено количественное содержание, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта.

2. Характерной особенностью состава ацетонового экстракта является наличие в нём значительного количества стероидов, фенолов, углеводородов, карбоновых кислот, которые определяют основные направления фармакологического действия экстракта.

Литература

1. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. М.: “ОЛМА-ПРЕСС”; СПб.: Издательский дом “Нева”, “Валери СПД”, 1998. 640 с.
2. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 520 с.
3. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Дунаев В.А., Волочаева М.В. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) – (*Quercus Robur* L., семейство буковые – Fagaceae) (сообщение I – Н-гексановый экстракт) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-6.pdf> (дата обращения 13.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16605.
4. Пронченко Г.Е., Вандышев В.В. Растения - источники лекарств и БАД. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с.
5. Противоопухолевая химиотерапия: руководство / Под ред. Р.Т. Скила.; Пер. с англ. В.С. Покровского; Под ред. С.В. Орлова. М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. 1032 с.
6. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Дунаев В.А., Франкевич В.Е. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) (*quercus robur* L, семейство буковые – fagaccac) (сообщение II – толуольный экстракт) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, №1. С. 67-71. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606
7. Чу Э., Де Вита-младший В. Химиотерапия злокачественных новообразований. Пер. с англ. М., “Практика”, 2009. 445 с.

References

1. Vinogradova TA, Gazhev BN. Prakticheskaja fitoterapija [Practical phytotherapy.]. Moscow: “OLMA-PRESS”; SPb.: Izdatel'skij dom “Neva”, “Valeri SPD”; 1998. Russian.
2. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii. [Fundamentals of modern phytotherapy] ОАО «Izdatel'stvo «Medicina»; 2005. Russian.
3. Platonov VV, Khadartsev AA, Sukhikh GT, Dunaev VA, Volochaeva MV. Himicheskij sostav organicheskogo veshchestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) – (*Quercus Robur* L., semejstvo bukovyje – Fagaceae) (soobshchenie I – H-geksanovij ekstrakt) [The chemical composition of organic matter of the oak bark ordinary (*Quercus Robur* L., family - Fagaceae) (message I - h-hexane extract)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 13];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16605
4. Pronchenko GE, Vandyshev VV. Rastenija - istochniki lekarstv i BAD [Plants-sources of medicines and dietary]. Uchebnoe posobie. Moscow: GjeOTAR-Media; 2016. Russian.
5. Protivoopuholevaja himioterapija: rukovodstvo [Antitumor chemotherapy: a guide]. Pod red. RT. Skila.; Per. s angl. VS. Pokrovskogo; Pod red. SV. Orlova. Moscow: "GjeOTAR-Media"; 2011. Russian.
6. Khadarcev AA, Platonov VV, Suhikh GT, Volochaeva MV, Dunaev VA, Frankevich VE. Himicheskij sostav organicheskogo veshhestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) (*quercus robur* L, semejstvo bukovyje – fagaccac) (soobshhenie II – toluol'nyj jekstrakt) [Chemical composition of the organic substance of the bark of ordinary oak (petiolate) (*quercus robur* L, beech family-fagaccac) (message II – toluene extract)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(1):67-71. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606. Russian.
7. Chu Je, De Vita-mladshij V. Himioterapija zlokachestvennyh novoobrazovanij. [Chemotherapy of malignant neoplasms] Per. s angl. Moscow; “Praktika”; 2009. Russian.

Библиографическая ссылка:

Сухих Г.Т., Платонов В.В., Франкевич В.Е., Дунаев А.В., Волочаева М.В. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) (*quercus robur* L, семейство буковые – fagaccac) (сообщение IV – ацетоновый экстракт) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-5.pdf> (дата обращения: 24.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16623. *

Bibliographic reference:

Sukhikh GT, Platonov VV, Frankevich VE, Dunaev VA, Volochaeva MV. Himicheskij sostav organicheskogo veshhestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) (*quercus robur* L, semejstvo bukovyje – fagaccac) (soobshhenie IV – acetonovij jekstrakt) [The chemical composition of organic matter of the oak bark ordinary (*Quercus Robur* L., family – fagaceae) (message IV - acetone extract)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 24];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16623.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА КОРЫ ДУБА
ОБЫКНОВЕННОГО (ЧЕРЕШЧАТОГО) (*QUERCUS ROBUS L.*,
СЕМЕЙСТВО БУКОВЫЕ – *FAGACEAE*)
(СООБЩЕНИЕ V - ЭТАНОЛЬНЫЙ ЭКСТРАКТ)**

А.А. ХАДАРЦЕВ**, В.В. ПЛАТОНОВ*, Г.Т. СУХИХ***, М.Д. ВОЛОЧАЕВА***,
В.А. ДУНАЕВ**, В.Е. ФРАНКЕВИЧ***

* ООО «Террапроминвест», ул.Перекопская, д.5б, Тула, 300045, Россия

** ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д.128, Тула, 300012, Россия

*** ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д.4, Москва, 117198, Россия

Аннотация. В сообщении приведены результаты хромато-масс-спектрометрии этанольного экстракта-продукта последовательной исчерпывающей экстракции коры дуба обыкновенного (черешчатого) n-гексаном, толуолом, хлороформом, ацетоном и этанолом, позволившей идентифицировать в экстракте 51 индивидуальное соединение, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, рассчитан структурно-групповой состав экстракта. **Цель исследования** – детализация сведения о химическом составе этанольного экстракта органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволяющей определить количественное содержание идентифицированных соединений. **Материалы и методы исследования.** Химический состав и этанольного экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого) изучался хромато-масс-спектрометрией, условия которой следующие: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения GCMS Solution 4.11. **результаты и их обсуждение.** Особенностью этанольного экстракта является значительное доминирование в его составе одно-, двух- и трехатомных фенолов; одноатомные фенолы являются метоксизамещенными фенола, что отражает особенности химического состава органического вещества коры дуба обыкновенного, а также биохимических процессов, ответственных за его формирование. Согласно данным структурно-группового состава доли стероинов, карбоновых кислот, сложных эфиров, спиртов, углеводов, кетонпроизводных фурана и пирана, азоторганических соединений, гликозидов следующие: 7,05; 7,52; 6,01; 1,07; 0,67; 4,10; 2,98 и 6,56 (масс. % от экстракта), соответственно; свободные альдегиды и кетоны отсутствуют. Принимая во внимание, что различные фенолы составляют в экстракте 63,55 (масс.%), а также содержание и структурные особенности соединений карбоновых кислот, производных фурана и пирана, гликозидов, сложных эфиров, можно заключить, что фармакологическое действие этанольного экстракта будет, в основном, определяться присутствием в нём именно данной группы соединений, особенно фенолов. **Заключение.** Свой вклад в общее фармакологическое действие этанольного экстракта коры дуба обыкновенного вносят также стероидные соединения, характеризующиеся высокой физиологической активностью.

Ключевые слова: этанольный экстракт, кора дуба, масс-спектрометрия

**.THE CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC MATTER OF THE OAK BARK ORDINARY
(*QUERCUS ROBUR L.*, FAMILY - *FAGACEAE*)
(MESSAGE V - ETHANOL EXTRACT)**

A.A. KHADARTSEV**, V.V. PLATONOV**, G.T. SUKHIKH***, M.V. VOLOCHAEVA***,
V.A. DUNAEV**, V.E. FRANKEVICH***

* LLC "Terraprominvest", Perekopskaya Str., 5b, Tula, 300045, Russia

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

*** FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after
V.I.Kulakov", Oparin Str., 4, Moscow, 117198, Russia

Abstract. The report presents the results of chromato-mass spectrometry of an ethanol extract as a product of sequential exhaustive extraction of the bark of ordinary oak (petiole) n-hexane, toluene, chloroform, acetone and ethanol. We identified an individual compound in extract 51. We determined the quantitative content for them, obtained mass spectra and structural formulas, and calculated the structural group composition

of the extract. **The purpose of the study** was to refine the information on the chemical composition of the ethanol extract of organic matter of common oak bark (petiole) using chromato-mass spectrometry to determine the quantitative content of identified compounds. **Materials and research methods.** Chromatography-mass spectrometry was used in the study: a GC-2010 gas chromatograph coupled to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer running software GCMS Solution 4.11. **Results and its discussion.** A feature of ethanol extract is the significant dominance of mono-, di-, and triatomic phenols in its composition; monohydric phenols are methoxy substituted phenol. This reflects the features of the chemical composition of the organic matter of the bark of the common oak, as well as the biochemical processes responsible for its formation. According to the data of the structural-group composition, the proportion of sterols, carboxylic acids, esters, alcohols, hydrocarbons, ketone derivatives of furan and pyran, organic nitrogen compounds, glycosides are as follows: 7.05; 7.52; 6.01; 1.07; 0.67; 4.10; 2.98 and 6.56 (wt.% of extract), respectively; free aldehydes and ketones are absent. Taking into account that various phenols make up 63.55 (mass %) in the extract, as well as the content and structural features of compounds of carboxylic acids, derivatives of furan and pyran, glycosides, esters, we conclude that the pharmacological action of the ethanol extract will be, mainly, determined by the presence in it of this particular group of compounds, especially phenols. **Conclusion.** Steroid compounds with high physiological activity also contribute to the overall pharmacological effect of the ethanol extract of the bark of ordinary oak.

Keywords: ethanol extract, oak bark, mass spectrometry.

Цель исследования – детализация сведения о химическом составе этанольного экстракта органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволяющей определить количественное содержание идентифицированных соединений, получить их масс-спектры и структурные формулы, рассчитать отношение различных групп соединений, что важно, как для выявления особенностей биохимических процессов, ответственных за формирование состава органического вещества, структуры образующихся соединений, так и для научно-обоснованного подхода к определению основных направлений фармакологического действия различных препаратов, полученных на основе коры дуба обыкновенного (черешчатого), их сравнения с известными в литературе по его фитотерапии.

Подробная характеристика исходного лекарственного сырья, его химический состав и фармакологическое действие приведены в [1, 2, 5-7]. Исходное сырьё, предварительно разрезанное на мелкие кусочки, размальвают до порошка в фарфоровой лабораторной мельнице, который затем подвергли последовательной исчерпывающей экстракции н-гексаном, толуолом, хлороформом и ацетоном при температуре кипения, соответствующей каждому растворителю. По окончании экстракции сырья ацетоном твёрдый остаток высушили до постоянной массы в вакуумном сушильном шкафу, и после этого была выполнена экстракция этанолом при его температуре кипения. Экстракцию закончили при достижении коэффициента преломления этанола, равного его исходному значению, после чего в вакуумном роторном испарителе этанол был отогнан с получением тёмно-коричневого маслянистого остатка.

Химический состав и этанольного экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого) изучался хромато-масс-спектрометрией, условия которой следующие: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

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

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

Хроматограмма этанольного экстракта дана на рис. 1.

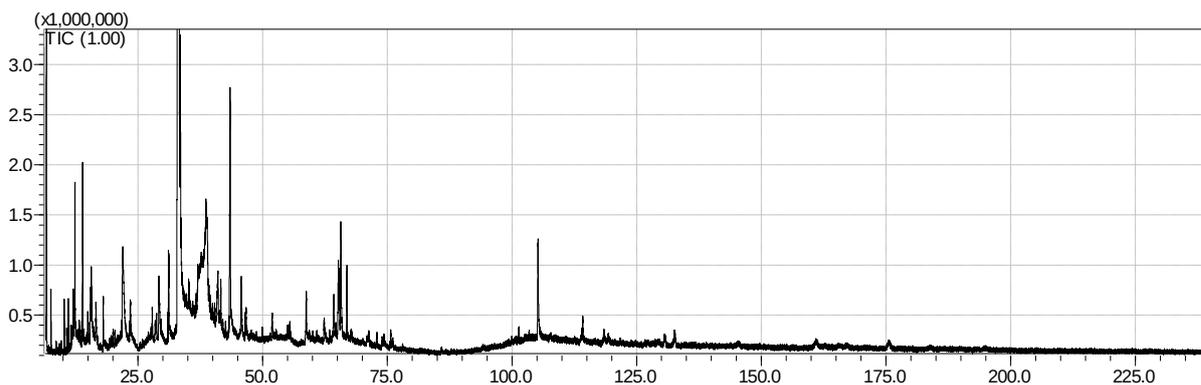


Рис.1. Хроматограмма

Перечень соединений, идентифицированных в экстракте, их количественное содержание приведены в табл., данные которой были использованы для расчёта структурно- группового состава экстракта.

Согласно данным структурно-группового состава этанольного экстракта его основу определяют одно-, двух- и трехатомные фенолы, составляющие 63,55 (масс. % от экстракта); при этом доминируют двух- и трехатомные фенолы: *1,4-Benzenediol, 2-methoxy*; *1,2- Benzenediol, 3-methyl*; *1,2,3-Benzenetriol*, доля которых – 51,99 (масс. % от экстракта), основными заместителями являются: *methoxy- и propenyl* группы. Одноатомные фенолы представлены: *2-Methoxy-4-Vinylphenol, 2,6-dimethoxyphenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)phenol, 3,4,5-trimethoxyphenol, 2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl) phenol*. Структурная организация молекул фенолов является отражением особенностей химического состава органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого), а также сложности биохимических реакций, ответственных за его формирование. Соединения фенолов имеют достаточно прочные связи с другими группами соединений органического вещества коры дуба, которые способны разрушить только сильнополярные растворители, к которым относится этанол. В других экстрактах [3, 4, 7] фенолы обнаружены лишь в виде единичных соединений. Стерины в изученном экстракте представлены в количестве – 7,50 (масс. % от экстракта), их набор существенно отличается от [I-IV]. Основным стеринном является *Scopoletin*, на который приходится 49,62 (масс. % от стеринов), также существенны количества *β -Sitosterol, acetat, Desaspidinol, 2H-Arepin-2-one, hexahydro-7-methyl, Аросунор, Oxazolidin, 2,2-diethyl-3-methyl, Hydrouracil, 1-methyl*, проявляющие высокую физиологическую активность в различных биохимических процессах, протекающих в живом организме.

Среди карбоновых кислот, на которые в экстракте приходится – (5,98 масс. %), как и во всех других экстрактах [I-IV] преобладает *Hexadecanoic acid* (41,64 масс. % от суммы кислот). Кроме того, 49,50% *3-Hydroxy-4-methoxybenzoic*, *4-hydroxy-3,5-dimethoxy Benzoic acid*, остальное – *Vanilic acid hydrozide*, которые идентифицированы только в этанольном экстракте.

В образование сложных эфиров участвовали различные карбоновые кислоты и спирты: *Corbamic acid, N-[1,1-Gis(trifluoromethylpro-pyl), -[2-isopropyl-5-methylphenyl] ester; Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-3-methoxy-, methyl ester; Methyl-(2-hydroxy-3-ethoxy-benzyl) ether; Biz (2-ethylhexyl)phthalate* и другие.

Количественное содержание в экстракте, а также их набор резко отличен от данного показателя для других экстрактов [I-IV] обнаружены только: *Boigelo[10.1.0]tridee-1-ene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)Benzen u 1,1-diethoxy Pentan*, при их общем содержании в экстракте – 0,67 (масс. %).

Характерной отличительной особенностью этанольного экстракта от [I-IV] является присутствие в нем существенного количества альдегидно- и кетонпроизводных фурана и пирана, составляющие – 4,10 (масс. % от экстракта). Идентифицированы: *2-Furancarboxaldehyd, 5-methyl, 2-Амино-2-[3-methyl-2-furyl] acetic acid, 2H-Pyran-2-one, 5,6-dihydro, Furyl hydroxymethyl keton, 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl, 5-Hydroxymethylfurfural, 2(3H)-Furanon, 5-butyldihydro-4-methyl-(cis)*, что можно объяснить высокой прочностью связи данных соединений, например, через посредство донорно-акцепторной, с другими классами соединений в органическом веществе коры дуба обыкновенного (черешчатого), которые разрушаются только при использовании в качестве растворителя – этанола. Свободные альдегиды в данном экстракте отсутствовали, а для кетонов обнаружены: *2-Pentanol, 4-hydroxy-4-methyl u 2-Pentanon, 5,5-diethoxy*; для спиртов: *1-Hexanol, 2-Propanol, 1,1,1-trichloro-2-methyl, Benzyl alcohol*. Гликозиды представлены: *D-erythro-Pentose, 2-deoxy, Levoglucosenon, D-Allose* в сумме – 6,56 (масс. % от экстракта); в других экстрактах [1-4] они практически отсутствуют.

Список соединений

1	6.690	3,56	2-Pentanone, 4-hydroxy-4-methyl-
2	7.596	0,42	1-Hexanol
3	10.242	0,31	1,3-Dioxolane-4-methanol, 2,2-dimethyl-, (S)-
4	10.746	0,23	Pentane, 1,1-diethoxy-
5	11.062	0,48	2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl-
6	11.560	0,15	2-Propanol, 1,1,1-trichloro-2-methyl-
7	12.086	0,35	D-erythro-Pentose, 2-deoxy-
8	12.288	0,24	2H-Azepin-2-one, hexahydro-7-methyl-
9	12.389	1,1	Oxazolidine, 2,2-diethyl-3-methyl-
10	13.283	0,13	Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-
11	13.757	0,19	Benzyl alcohol
12	13.943	1,35	1-Amino-2,6-dimethylpiperidine
13	14.980	0,24	Ethyl trans-3-methyl-2-oxiranecarboxylate
14	15.084	0,14	2H-Pyran-2-one, 5,6-dihydro-
15	15.449	0,26	Furyl hydroxymethyl ketone
16	15.540	0,67	Hydouracil, 1-methyl-
17	15.681	0,73	Phenol, 2-methoxy-
18	15.803	0,34	2-Pentanone, 5,5-diethoxy-
19	16.583	0,38	Levoglucosenone
20	18.088	0,57	4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-
21	21.971	1,55	Resorcinol
22	22.047	0,44	Benzene, 1,2-diethyl
23	22.087	1,34	2-Amino-2-[3-methyl-2-furyl]acetic acid
24	23.479	0,88	5-Hydroxymethylfurfural
25	27.899	0,43	2(3H)-Furanone, 5-butylidihydro-4-methyl-, cis-
26	28.503	0,41	1,2-Benzenediol, 3-methyl-
27	28.752	0,29	Carbamic acid, N-[1,1-bis(trifluoromethyl)propyl]-, (2-isopropyl-5-methylphenyl) ester
28	29.207	0,79	2-Methoxy-4-vinylphenol
29	29.691	0,17	trans-3-Methyl-4-octanolide
30	31.158	1,41	Phenol, 2,6-dimethoxy-
31	33.071	44,69	1,2,3-Benzenetriol
32	33.531	6,89	1,4-Benzenediol, 2-methoxy-
33	35.197	1,09	Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-, (Z)-
34	36.696	0,16	Apocynin
35	38.686	5,83	D-Allose
36	41.068	1,73	3-Hydroxy-4-methoxybenzoic acid
37	41.648	0,73	Vanilic acid hydrazide
38	43.501	6,02	Phenol, 3,4,5-trimethoxy-
39	45.735	1,83	Methyl-(2-hydroxy-3-ethoxy-benzyl)ether
40	49.960	0,26	Phenol, 2,6-dimethoxy-4-(2-propenyl)-
41	51.925	0,69	Benzeneacetic acid, 4-hydroxy-3-methoxy-, methyl ester
42	55.469	0,4	Desaspidinol

43	58.780	1,23	<i>Benzoic acid, 4-hydroxy-3,5-dimethoxy-</i>
44	64.269	1,38	<i>Scopoletin</i>
45	65.209	2,56	<i>Mandelic acid, 3,4-dimethoxy-,methyl ester</i>
46	65.698	2,49	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
47	66.911	0,83	<i>Ethyl 14-methyl-hexadecanoate</i>
48	75.689	0,31	<i>Bicyclo[10.1.0]tridec-1-ene</i>
49	101.407	0,2	<i>Bis(2-ethylhexyl) phthalate</i>
50	114.175	0,59	<i>trans-Geranylgeraniol</i>
51	132.593	0,54	<i>.beta.-Sitosterol acetate</i>

Сравнительный анализ результатов исследования всех полученных экстрактов [I-IV] с химическим составом этанольного экстракта, позволил сделать вывод, прежде всего, о достаточно сложном составе органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого), многообразии биохимических реакций, ответственных за формирование большого спектра соединений с уникальной структурой их молекул, и как результат этого, разнообразным набором фармакологического действия, а также о специфичности этанола и других использованных экстрагентов, различающихся полярностью, к выделению из состава органической массы коры дуба строго определенных групп соединений.

Обогащенность этанольного экстракта одно-, двух- и трехатомными фенолами, альдегидо- и кетонпроизводными фурана и пирана, свободными карбоновыми кислотами, а также сложными эфирами, отдельными спиртами, гликозидами, стеринами отвечает за специфичность направленности фармакологического действия данного экстракта.

Соединения фенола проявляют противомикробное и антиоксидантное (мембраностабилизирующее, цитозащитное) действие.

Противомикробное действие характеризуется неспецифичностью и широким спектром (стафилококки и псевдомонады более устойчивы). Развитие химиорезистентности бактерий не характерно, хотя исключить её при длительном применении фитопрепаратов нельзя. В зависимости от концентрации в месте действия и условий применения влияние на микрофлору может быть бактерицидным или бактериостатическим.

Фенолы способны сорбироваться компонентами цитоплазматической мембраны бактерий, образовать прочные водородные связи с белками и повреждать мембрану, повышая её проницаемость для ионов, прежде всего, калия и важных метаболитов, теряемых клеткой, а также для воды, поступающей извне и способствуют лизису.

Антиоксидантное действие фенольных соединений определяется их более высокой, чем в других действующих началах, противорадикальной активностью. Свободные радикалы необратимо повреждают мембраны клеток и внутриклеточных органелл, нуклеиновые кислоты, белки. Реакции свободнорадикального окисления принимают участие в процессах старения, злокачественного перерождения клеток, имеют важную роль в патогенезе атеросклероза, инфаркта миокарда, хронических воспалительных заболеваниях, дистрофий хрящевой ткани и т.п.

В качестве растительных антиоксидантов фенолы выступают совместно с защитной антиоксидантной системой организма, облегчая её задачу «гашения» свободных радикалов, наиболее характерную реакцию *перекисного окисления липидов* (ПОЛ). Антиоксидантная активность фенолов сопоставима с активностью этанола – витамина E (токоферола) или превосходит её. Мембраностабилизирующие, цитозащитное действие фенольных соединений используется в фитотерапии многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе иммунной природы (гепатиты, ревматизм, гломерулонефрит, дерматиты, экземы, к различным родам стрессов, запускающим реакции ПОЛ).

Вяжущее действие фенолов объясняется их неспособностью проникать внутрь клеток и не всасываться в них. Они коагулирует белки, покрывающие тонким слоем слизистые и их крипты (секреты желез и прочие). Кожная поверхность стягивается с образованием плотной пленки, механически сужаются питательные сосуды, благодаря чему резко уменьшается количество отделяемого, слизистая или раневая поверхность защищаются от раздражения, внедрения микробов, рост которых задерживается вследствие коагуляции белков микробной стенки.

Защита поверхностных слоёв клеток от раздражения, симптоматический противовоспалительный эффект фенольных соединений находят широкое применение при острых и хронических заболеваниях

верхних дыхательных путей, желудка и кишечника, кожи и других случаях, в которых очаг доступен для прямого воздействия.

Производные фурана и пирана проявляют капилляроукрепляющее (*P*-витаминное) действие. Фармацевтические препараты витамина *P* назначают при геморрагических диатезах, ревматизме, капилляротоксикозах, при лечении химиотерапевтическими средствами, ацетилсалициловой кислотой, антикоагуляционный, при лучевой терапии и химиотерапии опухолей, при гломерулонефрите, аллергических заболеваниях, некоторых инфекциях (корь, скарлатина, брюшной и сыпной тифы). Для данной группы соединений также характерны кардиотропное, спазмолитическое и гипотензивное, седативное, мочегонное, желчегонное, и гепатозащитное, кровоостанавливающее действия.

Свой вклад в общее фармакологическое действие этанольного экстракта коры дуба обыкновенного вносят также стероидные соединения, характеризующиеся высокой физиологической активностью.

Выводы:

1 . Хромато-масс-спектрометрией подробно изучен химический состав этанольного экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого), полученного последовательной исчерпывающей экстракцией последней растворителями в порядке возрастания их полярности. В составе данного экстракта идентифицировано 51 индивидуальное соединение, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, рассчитан структурно-групповой состав экстракта.

2 . Основу этанольного экстракта составляют одно-, двух- и трехатомные фенолы, карбоновые кислоты, стероидные соединения, альдегидо- и кетонзамещенные фураны и пираны, сложные эфиры, гликозиды, которые, в основном, определяют направление фармакологического действия экстракта.

Литература

1. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. М.: “ОЛМА-ПРЕСС”; СПб.: Издательский дом “Нева”, “Валери СПД”, 1998. 640 с.

2. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 520 с.

3. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Дунаев В.А., Волочаева М.В. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) – (*Quercus Robur L.*, семейство буковые – *Fagaceae*) (сообщение I – *n*-гексановый экстракт) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-6.pdf> (дата обращения 13.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16605.

4. Пронченко Г.Е., Вандышев В.В. Растения - источники лекарств и БАД. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с.

5. Противоопухолевая химиотерапия: руководство / Под ред. Р.Т. Скила.; Пер. с англ. В.С. Покровского; Под ред. С.В. Орлова. М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. 1032 с.

6. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Дунаев В.А., Франкевич В.Е. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) (*quercus robur L.*, семейство буковые – *fagaccas*) (сообщение II – толуольный экстракт) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, №1. С. 67-71. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606

7. Э.Чу, В.Де Вита-младший Химиотерапия злокачественных новообразований. Пер. с англ. М., “Практика”, 2009. 445 с.

References

1. Vinogradova TA, Gazhev BN. Prakticheskaja fitoterapija [Practical phytotherapy.]. Moscow: “OLMA-PRESS”; SPb.: Izdatel'skij dom “Neva”, “Valeri SPD”; 1998. Russian.

2. Nikonov GK, Manujlov BM. Osnovy sovremennoj fitoterapii. [Fundamentals of modern phytotherapy] ОАО «Izdatel'stvo «Medicina»; 2005. Russian.

3. Platonov VV, Khadartsev AA, Sukhikh GT, Dunaev VA, Volochaeva MV. Himicheskij sostav organicheskogo veshchestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) – (*Quercus Robur L.*, semejstvo bukovye – *Fagaceae*) (soobshchenie I – *n*-geksanovoj ekstrakt) [The chemical composition of organic matter of the oak bark ordinary (*Quercus Robur L.*, family - *Fagaceae*) (message I - *n*-hexane extract)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 13];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16605

4. Pronchenko GE, Vandyshev VV. Rastenija - istochniki lekarstv i BAD [Plants-sources of medicines and dietary]. Uchebnoe posobie. Moscow: GjeOTAR-Media; 2016. Russian.

5. Protivoopuholevaja himioterapija: rukovodstvo [Antitumor chemotherapy: a guide]. Pod red. RT. Skila.; Per. s angl. VS. Pokrovskogo; Pod red. SV. Orlova. Moscow: "GjeOTAR-Media"; 2011. Russian.

6. Khadarcev AA, Platonov VV, Suhikh GT, Volochaeva MV, Dunaev VA, Frankevich VE. Himicheskij sostav organicheskogo veshhestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) (*quercus robur L*, semejstvo bukovyje – fagaccac) (soobshhenie II – toluol'nyj jekstrakt) [Chemical composition of the organic substance of the bark of ordinary oak (petiolate) (*quercus robur L*, beech family-fagaccac) (message II – toluene extract)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(1):67-71. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606. Russian.

7. Chu Je, De Vita-mladshij V. Himioterapija zlokachestvennyh novoobrazovanij. [Chemotherapy of malignant neoplasms] Per. s angl. Moscow; “Praktika”; 2009. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Платонов В.В., Сухих Г.Т., Волочаева М.Д., Дунаев В.А., Франкевич В.Е. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) (*Quercus Robus L.*, Семейство Буковые – *Fagaceae*) (сообщение V - этанольный экстракт) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-6.pdf> (дата обращения: 27.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16624. *

Bibliographic reference:

KhadartsevAA, Platonov VV, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Dunaev VA, Frankevich VE. Himicheskij sostav organicheskogo veshhestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) (*Quercus Robus L.*, Semejstvo Bukovyje – *Fagaceae*) (soobshhenie V - jetanol'nyj jekstrakt) [The chemical composition of organic matter of the oak bark ordinary (*Quercus Robur L.*, Family – *Fagaceae*) (message V - Ethanol Extract)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Apr 27];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16624.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>

**КЛЕТКИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВИ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
(обзор литературы)**

Д.В. ИВАНОВ*, А.Н. ЛИЩУК**, К.А. ХАДАРЦЕВА*

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

**ФГБУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневецкого Министерства обороны РФ», пос. Новый – госпиталь,
п/о Архангельское, Красногорский р-н, Московская. обл., 143421, Россия,
e-mail: alexlischuk@yandex.ru

Аннотация. В обзоре литературы показана актуальность изучения клеточных технологий для использования их в амбулаторных и клинических условиях с учетом изменения научной парадигмы. Определено несовершенство законодательного регулирования, препятствующее широкому внедрению в практику. Дана характеристика стволовых клеток – их недифференцированный статус, впоследствии способность дифференцироваться в специализированные клетки тканей. Определена возможность получения стволовых клеток из менструальной крови на основании обнаружения стволовых клеток в эндометрии, который содержит эндометриальный слизистый слой, относящийся к высоко регенерирующим тканям. Показано разделение эндометрия на верхнюю (функциональную) и нижнюю (базальную, продуцирующую прогениторные клетки) зоны, продуцирующие мезенхимальные стволовые клетки с различной морфологической структурой. Описаны патенты, характеризующие источники и различные способы получения эндометриальных клеток как для амбулаторного, так и стационарного применения. Получены данные об экспрессии различных плюрипотентных маркеров. Была обнаружена экспрессия маркеров CD166, CD49f, MHC I, и умеренная экспрессия CXCR4, ответственного за хоуминг стволовых клеток. На маркеры MHC II и LIN отмечена негативная реакция. Исследованные менструальные клетки дифференцировались в клеточные линии: мезодермальные – адипоциты, хондроциты, остециты, кардиомиоциты; эктодермальные – олигодендроциты, астроциты. Особенности менструальных клеток были: высокий индекс пролиферации в сравнении с контрольными линиями мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови; отсутствие способности экспрессии маркера MCK STRO-1; способность к экспрессии маркера ЭСК Oct-4; высокая экспрессия матричных металлопротеаз. Клеточные технологии, при усовершенствовании законодательного обеспечения их клинического применения, могут обеспечить качественный скачок в лечении и предупреждении заболеваний, а также в восстановительных процессах и в спорте.

Ключевые слова: менструальные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, прогениторные клетки.

**MENSTRUAL BLOOD CELLS IN RESTORATIVE THERAPY
(literature review)**

D.V. IVANOV*, A.N. LISCHUK**, K.A. KHADARTSEVA*

*Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

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

Abstract. The literature review shows the relevance of studying cellular technologies for their use in outpatient and clinical settings, taking into account changes in the scientific paradigm. The imperfection of legislative regulation that impedes widespread implementation in practice is determined. The review gives a characteristic of stem cells - their undifferentiated status, subsequently the ability to differentiate into specialized tissue cells. The study determined the possibility of obtaining stem cells from menstrual blood based on the detection of stem cells in the endometrium, which contains the endometrial mucous layer related to highly regenerating tissues. The separation of the endometrium into the upper (functional) and lower (basal, producing progenitor cells) zones producing mesenchymal stem cells with different morphological structures is prescribed. The authors described patents characterizing the sources and various methods for producing endometrial cells for both outpatient and inpatient use. In the study, data on the expression of various pluripotent markers were obtained. The expression of markers CD166, CD49f, MHC I, and moderate expression of CXCR4, responsible for stem cell homing were detected. There was a negative reaction to the MHC II and LIN markers. The studied

menstrual cells differentiated into cell lines: mesodermal - adipocytes, chondrocytes, osteocytes, cardiomyocytes; ectodermal - oligodendroglia, astrocytes. The features of menstrual cells were: a high proliferation index in comparison with control lines of cord blood mesenchymal stem cells; lack of expression ability of the MSC marker STRO-1; ability to express the ESC marker Oct-4; high expression of matrix metalloproteases. With the improvement of legislative support for clinical application, cell technologies can provide a quantum leap in the treatment and prevention of diseases, as well as in recovery processes and in sports.

Keywords: menstrual stem cells, mesenchymal stem cells, progenitor cells.

Использование клеточных технологий в медицинской клинической практике обусловлено получением значительного положительного эффекта при заболеваниях сердца, в том числе при инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца, патологии печени, сахарном диабете, в спорте [2, 5, 7-10, 14, 17, 18]. Однако, несовершенство законодательного регулирования в России и за рубежом препятствует более широкому применению клеточных технологий при лечении различных заболеваний [12]. Перспективы такого применения в последние годы – актуализируются [6]. Важным является изменение научной парадигмы, когда использование клеточных технологий базируется на современных синергетических подходах, теории хаоса и самоорганизации систем, обеспечении устойчивости биологических систем, использовании новых математических методов анализа [3, 4, 13, 16].

Важная особенность *стволовых клеток* (СК) – это их недифференцированность. При делении и размножении они продолжают сохранять свой недифференцированный статус, впоследствии дифференцируясь в специализированные клетки тканей. СК имеются практически во всех органах и тканях взрослых млекопитающих, являясь резервом регенерации при повреждениях тканей. Отмечается как тканеспецифичная дифференцировка СК, так и дифференцировка их в «неродственные» типы клеток – *транздифференцировка* – при воздействии управляющих факторов [43]. Для получения заданной линии дифференцировки *in vitro* используют такие индукторы, как *цитокины* и *внеклеточный матрикс*, с трансформацией в специализированные соматические клетки [15].

Определена возможность получения СК из менструальной крови на основании обнаружения СК в эндометрии, который содержит эндометриальный слизистый слой, относящийся к высоко регенерирующим тканям [25, 26, 28, 51]. Эндометрий и субэндометриальный миометрий, происходящие из Мюллеровских желез при эмбриогенезе, соединены неравномерно, отсутствует подслизистый слой, отделяющий их друг от друга. А слои миометрия во время фетального периода развиваются из других источников [44, 56]. *Верхняя, или функциональная, зона* эндометрия содержит железы, распространяющиеся от поверхности эпителия и поддерживающиеся стромой. *Нижняя или базальная зона* состоит из базального слоя желез, плотной стромы и лимфоидных агрегатов [45, 48, 52]. Обе зоны подразделяются на два морфологически разных слоя [20, 36, 40, 48], хотя не все исследователи признают различия между слоями, отдавая предпочтение концепции поляризации микроокружения [53, 56]. Клеточный состав эндометрия представлен люминальным и железистым эпителием, стромальными фибробластами, эндотелиоцитами и лейкоцитами. Эндометрий человека в репродуктивном периоде проходит более 400 циклов регенерации, дифференциации и отторжения [33, 35, 40]. Много лет назад было установлено, что СК расположены в базальном слое эндометрия [46, 48, 49]. При пролиферации эндометриальных клеток происходит постепенное замещение эпителиальных и стромальных клеток *прогениторными* СК, локализующиеся в базальном эпителии [27, 29, 45, 47].

Установлен дисбаланс между индексом пролиферации эндометриальных желез в базальном и функциональном слоях в пролиферативную и секреторную фазы цикла при воздействии фосфорилированного гистона *H3*, как пролиферирующего маркера [23]. Подобное тканевое новообразование аналогично клеточным процессам в высокорегенерирующих тканях (кроветворных тканях костного мозга, эпидермисе, эпителии кишечника), при замещении взрослыми СК выбывающих клеток с целью сохранения тканевого гомеостаза [32, 37]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что эндометрий полностью восстанавливается и функционирует при беременности после почти полностью удаленного эндометриального слоя [34, 57]. То же отмечено при регенерации эндометриальных слоев после электрохирургической абляции, проводившейся при меноррагии. Отмечена даже возможность возникновения беременности [19, 55]. Наличие взрослых СК в эндометрии подтверждаются получением оссификатов после беременности, источником которых являются хроническое воспаление и травма, активизирующие включение *мезенхимальных стволовых клеток* (МСК) в регенерацию тканей, что обуславливает появление в эндометрии также гладкой мускулатуры, костей и хрящей [1, 21, 22, 39, 50].

Из эндометрия культивированы 2 типа клеток: эпителиальные *прогениторы* и МСК, обнаружен маркер плюрипотентности *Oct-4 (POU5F1)* в клетках стромы человеческого эндометрия [30, 38]. Высказано предположение о возможности их обнаружения в отторгаемом вместе с менструальной кровью эндометрии, однако, оказалось, что СК, выделенные из менструальной крови – *менструальные*

стволовые клетки (МенСК), являются неоднородной группой клеток, часть которых может быть получена из интактного эндометрия, а также из МСК. Опубликованные за рубежом в 2007-2008 году работы положили начало новому направлению в получении и терапевтическом использовании СК [27, 34, 40, 48, 56].

Однако, еще в 2004 году группой российских учёных была подана заявка на выданный в 2006 году патент «Стволовые клетки, полученные из отслоившегося при менструации эндометрия, способ их получения и применение» [15]. В нем описан новый источник и способ получения СК из отслоившегося при менструации эндометрия. Предполагалось использование МенСК в косметологии, для общего омоложения организма, лечения и укрепления волос; в стоматологии, травматологии, в лечении ожогов, ран, повреждений кожи, в терапии дегенеративных заболеваний, а также невралгии, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемической болезни сердца и др.

Но текст патента в широкой печати не публиковался, поэтому первой публикацией, описывающей выделение клеток эндометрия из менструальной крови, считается работа *Cui et al.* [27]. *Meng et al.* выделяли из менструальной крови мононуклеары и изучали субпопуляцию прилипающих клеток. Выделенные клетки оказались способны выдерживать в тканевой культуре более 68 удвоений без нарушений кариотипа [40]. Индекс пролиферации был значительно выше, чем у контрольной культуры МСК пуповинной крови, удвоение после 20 удвоений наступало каждые 19,4 часа, в сравнении с 1,5-2 сутками в контрольных группах. Выделенные СК дифференцировались в клетки 9 линий трех зародышевых листков: мезодермальные – миоциты, остеоциты, эндотелий, адипоциты, кардиомиоциты; эктодермальные – нейрональные клетки; эндодермальные – гепатоциты, панкреатические клетки, клетки дыхательного эпителия. Дифференцировка была объективизирована иммуногистохимическими исследованиями. Тканевые клетки экспрессировали соответствующие этим тканям маркеры. В контрольной среде, без дополнительной стимуляции, экспрессия не наблюдалась. Спустя 68 удвоений клетки продолжали продуцировать ряд маркеров. Полученные клетки продуцировали *MMP3*, *MMP10*, *GM-CSF*, *angiopoietin-2*, и *PDGF-BB* во много раз больше, чем 2 контрольные линии МСК пуповинной крови.

Особенностями МенСК являются: высокий индекс пролиферации в сравнении с контрольными линиями МСК пуповинной крови; отсутствие способности экспрессии маркера МСК *STRO-1*; способность к экспрессии маркера ЭСК *Oct-4*; высокая экспрессия матричных металлопротеаз. Эти клетки не экспрессируют свойственные эндометриальным СК маркеры *CD34* и *CD45*. В [48] также обнаружена высокая скорость удвоения МенСК, которая составляла 24-36 часов. Из начальных 50 000 клеток за 26 дней было получено 48 000 000 диплоидных клеток без хромосомных aberrаций, как было установлено при определении кариотипа на 12 пассаже. Кроме того, *RT-PCR*-анализ показал, что МенСК на 12 пассаже экспрессируют мультипотентный маркер *Oct-4*, но не *SOX-2*. Полученные группой *Patel A.* данные об экспрессии маркеров принципиально отличаются от данных, опубликованными группами *Cui* и *Meng* по позитивной реакции на экспрессию плюрипотентного маркера *SSEA-4* и *c-kit (CD117)*, которые также были колокализированы на изолированном клоне МенСК. Была обнаружена экспрессия маркеров *CD166*, *CD49f*, *MHC I*, и умеренная экспрессия *CXCR4*, ответственного за хоуминг СК. На маркеры *MHC II* и *LIN* отмечена негативная реакция. Исследованные группой *Patel* МенСК дифференцировались в клеточные линии: мезодермальные – адипоциты, хондроциты, остеоциты, кардиомиоциты; эктодермальные – олигодендроциты, астроциты. МенСК сохраняли более чем 50% теломеразной активности даже на 12 пассаже при сравнении с ЭСК, что выше, чем у МСК дериватов костного мозга. Группой *Meng* теломеразная активность не изучалась. МенСК, выделенные группой *Patel*, имели сходные характеристики с СК человеческого эндометрия по показателю экспрессии *c-kit (CD117)* [26], по экспрессии *Oct-4* [38], по клональному размножению [31], а также с СК эндометрия мышей по *c-kit (CD117)* и *Oct-4* [24]. Авторы придерживаются версии о происхождении МенСК из СК эндометрия. Наличие эмбриональных маркеров *SSEA-4* и *Oct-4* объясняет высокую скорость размножения клеток.

Выделенные МенСК по экспрессируемым маркерам, потенциалу дифференциации и морфологическим признакам – отнесены к МСК [42]. При этом отмечена высокая клоногенная активность и низкая способность к дифференцировке в адипоциты, что позволило *A. Umezawa et H. Makino* на основании исследований также отнести менструальную кровь к источникам получения МСК [56]. Осуществлялись попытки изучения их практического применения. Так, *Cui et al.* в публикации, открывшей тему изучения менструальной крови как источника СК, исследовали эндометриальные прогениторы, как факторы коррекции мышечной дегенерации у мышей с *mdx*-моделью миопатии Дюшена [27]. Имплантированные клетки должны предоставлять человеческий дистрофин в дегенеративные мышцы иммунодефицитных *mdx*-мышей. Перенос *in vivo* МенСК в дистрофичные мышцы иммунодефицитных *mdx*-мышей восстанавливал экспрессию сарколеммой дистрофина. Имплантируемые клетки были помечены *enhanced-green*-флуоресцентным белком. Раздельное состояние человеческих и мышечных ядер обусловило предположение, что экспрессия человеческого дистрофина

осуществляется из-за слияния миоцитов хозяина и имплантированных клеток. Анализ *in vitro* показал, что эндометриальные прогениторные клетки и МенСК эффективно трансдифференцируются в миобласты и миоциты, сливаясь с мышинными миобластами C2C12 при совместном культивировании *in vitro* с экспрессией дистрофина после слияния.

В [54] *Toyoda et al.* также отметили миогенный потенциал МенСК с высокой репликативной активностью и способностью трансдифференцировать в миоциты с высокой частотой, что позволяет спасать дистрофичные миоциты у мышей с *mdx*-моделью миопатии Дюшена.

По мнению *Murphy et al.* аллогенные МенСК являются эффективными при критической ишемии нижних конечностей, что объясняется высоким уровнем продукции ростовых факторов и металлопротеаз, способностью угнетать воспалительный ответ, отсутствием иммуногенности и способности к размножению без утраты способности к дифференциации [41].

В исследовании *Hida et al.* установлено, что МенСК после соответствующей индукции приобретают способность спонтанного деления и кардиомиоцит-специфичного действия. Выявлено, что кардиальные тропонин-1-позитивные кардиомиоциты образуются *in vitro* в 27-32% случаев. МенСК пролиферируют в среднем 28 поколений без влияния на кардиомиогенную трансдифференцировочную способность, и экспрессируют м-РНК из *GATA-4* перед кардиомиогенной индукцией [34]. Кардиомиогенные клетки МенСК происходят из отслоившихся маточных эндометриальных желез, поскольку МСК из моноклональных эндометриальных желез в 76-97% случаев трансдифференцируют в кардиальные клетки *in vitro*. МенСК позитивны по *CD29*, *CD105* и негативны по *CD34*, *CD45*. Трансплантированные МенСК улучшают нарушенную функцию сердца, уменьшая площадь инфаркта миокарда в эксперименте у бестимусных крыс, а ткань из кардиомиоцитов МенСК наблюдалась в зоне инфаркта миокарда *in vivo*. Был сделан вывод о МенСК как о новом и доступном источнике для клеточной терапии в кардиологии.

Han et al. показали способность МенСК изменять рост глиомы, с использованием агрессивной *C6/LacZ7 (C6)* модели у СД-крыс. В основу эксперимента положены результаты исследований на животных, определивших избирательную тропность МСК к глиоме, что может использоваться для селективной доставки цитотоксических средств [33].

МенСК являются популяцией клеток мезенхимального типа, обладающей способностью плюрипотентной дифференциации с уникальными поверхностными маркерами и продукцией факторов роста. МенСК вводили внутривенно, или внутрь опухоли. При этом выявлено достоверное ингибирование роста глиомы – уменьшение объема на 49% после внутривенного введения ($p < 0,05$), и порядка 46% после введения внутрь опухоли ($p < 0,05$). Редукция опухоли связывалась с угнетением ангиогенеза и сокращением числа *CD133* позитивных клеток в опухоли. Кроме ангиогенного потенциала МенСК в модели ишемии, установлена их способность ингибировать рост опухоли. Определена необходимость дополнительных исследований для установления качественных различий между физиологическим ангиогенезом, поддерживаемым МенСК, и ангиогенезом опухоли, ингибируемым МенСК.

В [58] *Zhong et al.* описали случаи использования МенСК внутривенно и интратекально при рассеянном склерозе. Исследование проводилось более года у здоровых, некурящих женщин-добровольцев 18-30 лет в начальную стадию изучения безопасности. Предварительные данные обусловили возможность клинического использования МенСК и целесообразность дальнейшего изучения этого типа СК.

В опубликованных материалах описываются способы получения эндометриальных клеток. Так, группой австрийских ученых под руководством *K.E. Schwab* получены клетки эндометрия после гистерэктомии у женщин в возрасте от 31 до 52 лет, при проведении операции в пролиферативную фазу эндометрия, пятимиллиметровый слой которого собирался в среду, содержащую раствор Дульбеко, набор антимикотических антибиотиков и ксеногенную сыворотку. Клетки выделялись с использованием коллагеназы, механического расщепления и магнитного сортирования [50].

В университетском госпитале Дублина *L. Lynch et al.* получали клеточный материал при кюретаже матки с помещением клеточного материала в среду Хенкса с антибиотиками и ксеногенной сывороткой. В лаборатории материал отмывали от резидуальной крови, размещали в р-р с энзимами на 20 мин. при 37°C. Затем материал пропускали через марлевый фильтр и повторно отмывали, удалось добиться получения 1 млн клеток в мл. Описано получение клеточной суспензии из тканей матки после гистерэктомии у женщин в возрасте 37-49 лет после механической и энзимной обработки тканей, с последующим проведением через марлевый фильтр и культивированием. Получали также эндометриальные клетки инвазивным путем с помощью биопсии тканей матки [17].

X. Meng et al. (Wichita, USA) во время менструального цикла забирали у здоровых женщин эндометриальные клетки, используя урологические колпачки. Содержимое колпачка переливалось в 5 мл пробирки, содержащие антибиотики, раствор фосфатного буфера и ЭДТА. Затем клетки разделялись с помощью градиента Фиколла. Культуральные работы выполнялись на чашках Петри, содержащих среду ДМЕМ, антибиотики, ксеногенную сыворотку [40]. Аналогичная методика получения эндометриальных

клеток описана Z. Zhong [58] у молодых здоровых женщин в возрасте 18-30 лет в условиях стационара. Стерильный колпачок (специально разработанный) вводился во влагалище на 30-60 минут. Затем содержимое колпачка переливалось в специальный контейнер, который помещался в стерильное помещение для очистки и выделения клеток. Все эти методы получения МенСК выполнимы в условиях стационаров и не позволяют широко тиражировать методику.

Для упрощения получения МенСК предложен комплект для выделения из влагалищного тампона менструальной крови и ее хранения, содержащий трубчатый полый корпус для размещения в нем влагалищного тампона, плунжер с дренажным отверстием, дренажный вкладыш и пробирку для хранения выделенной из влагалищного тампона менструальной крови с крышкой. В нижней части корпуса выполнена канюля для соединения корпуса с пробиркой, а дренажный вкладыш установлен в донной части корпуса с зазором. Это изобретение решает задачу создания конструктивно простого и эффективного комплекта устройств для сбора, выделения и хранения менструальной крови при одновременном соблюдении удобств их использования в домашних условиях. Все конструктивные элементы комплекта выполняются из биологически и химически инертного полимерного материала, преимущественно светопрозрачного [11].

Заключение. Клеточные технологии, при усовершенствовании законодательного обеспечения их клинического применения, могут обеспечить качественный скачок в лечении и предупреждении заболеваний, а также в восстановительных процессах и в спорте.

Литература

1. Адайкин В.И., Брагинский М.Я., Еськов В.М., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Новый метод идентификации хаотических и стохастических параметров экосреды // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. 13, № 2. С. 39-41.
2. Алиева Д.О., Иванов Д.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Сравнительный анализ модулирующих эффектов при воздействии на организм ЭМИ КВЧ в сочетании с введением стволовых клеток и фитомеланина // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №1. С. 194-197.
3. Дудин Н.С., Русак С.Н., Хадарцев А.А., Хадарцева К.А. Новые подходы в теории устойчивости биосистем – альтернатива теории Ляпунова // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №3. С. 336.
4. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К., Еськов В.В., Миненко И.А. Экспериментальные исследования хаотической динамики биопотенциалов мышц при различных статических нагрузках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165, № 4. С. 400-403.
5. Иванов Д.В. Ишемическая болезнь сердца и клеточные технологии // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №2. С. 177-178
6. Иванов Д.В. Некоторые перспективы развития клеточных технологий. В сборнике: перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки тульской области (сборник трудов). Тула, 2016. С. 155-158.
7. Иванов Д.В., Корниенко А.В., Лищук А.Н., Немытин Ю.В., Станков Д.С., Хадарцев А.А. Безопасность проведения трансплантации клеток фетальной печени плода 2-го триместра гестации у больных кардиологического профиля // Вестник новых медицинских технологий. 2006. №2. С. 187.
8. Иванов Д.В., Рязанов А.И., Хадарцев А.А. Трансплантация гепатоцитов в лечении заболеваний печени – настоящее и будущее // Вестник новых медицинских технологий. 2006. №3. С. 39-44.
9. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии – в лечение патологии печени // Вестник новых медицинских технологий. 2006. №2. С. 185-187.
10. 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_5a38d3425cbed3.24947719.
11. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Коржук Н.Л. Комплект для выделения из влагалищного тампона менструальной крови и ее хранения. Патент на изобретение RU 2413486 С1, 10.03.2011. Заявка № 2009147929/12 от 24.12.2009.
12. Иванов Д.В., Чабаненко А.В. Некоторые вопросы законодательного регулирования клеточных технологий: российский и зарубежный опыт // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №2. С. 286-290.
13. 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.

14. Корниенко Е.А., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П., Гончарова Е.И., Иванов Д.В. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf> (дата обращения 30.06.2015). DOI: 10.12737/11912
15. Сухих Г.Т., Малайцев В.В., Богданова И.М. Стволовые клетки. От фундаментальных исследований к клинике // Вестник «МЕДСИ». 2008. №1. С. 38–43.
16. 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
17. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Наумова Э.М., Хасая Д.А. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии // Вестник новых медицинских технологий. 2009. №3. С. 147-151.
18. Хадарцев А.А., Иванов Д.В., Субботина Т.И., Савин Е.И., Иванов В.Б., Хренов П.А. Влияние стволовых клеток на морфологическую картину печени при сочетанном воздействии ЭМИ КВЧ и цитостатиков // Международный журнал экспериментального образования. 2010. № 7. С. 69.
19. Abbott J.A., Garry R. The surgical management of menorrhagia // Human Reproduction Update, 2002. Vol.8, №1 P.68–78.
20. Biervliet A successful cycle of IVF-ET after treatment of endometrial ossification; case report and review // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004. Vol. 24, Issue 4. P. 472–473.
21. Bird and Willis The production of smooth muscle by the endometrial stroma of the adult human uterus.// J Pathol Bacteriol. 1965. №90(1). P. 75–81.
22. Bobis S., Jarocha D., Majka M. Mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential clinical applications Folia // Histochemica et citobiologica. 2006. Vol. 44(4). P. 215–230.
23. Cervello I., Martinez-Conejero J.A., Horcajadas J.A., Pellicer A., Simon C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. P. 45–51.
24. Chambers I., Colby D., Robertson M., Nichols J., Lee S., Tweedie S., Smith A. Functional expression cloning of nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells // Cell. 2003. Vol. 113. P. 643–655.
25. Chiba T., Zheng Y.W., Kita K., Yokosuka O., Saisho H., Onodera M., Miyoshi H., Nakano M., Zen Y., Nakanuma Y., Nakauchi H., Iwama A., Taniguchi H. Enhanced Self-Renewal Capability in Hepatic Stem/Progenitor Cells Drives Cancer Initiation // Gastroenterology. 2007.
26. Conti C.J., Gimenez-Conti I.B., Conner E.A., Lehman J.M., Gerschenson L.E. Estrogen and progesterone regulation of proliferation, migration, and loss in different target cells of rabbit uterine epithelium.// Endocrinology. 1984. Vol. 114(2). P. 345-351.
27. Cui C.H., Uyama T., Miyado K., Terai M., Kyo S., Kiyono T., Umezawa A. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation // Mol Biol Cell. 2007. Vol. 18(5). P. 1586.
28. Ferenczy A., Bertrand G., Gelfand M.M. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle // Am J Obstet Gynecol. Vol. 68. P. 78.
29. Biervliet A successful cycle of IVF-ET after treatment of endometrial ossification; case report and review // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004. Vol. 24, Issue 4. R. 472–473.
30. Fuchs E., Segre J.A. Stem cells: A new lease on life // Cell. 2000. Vol. 100. P. 143–155.
31. Gargett C.E. Identification and characterisation of human endometrial stem/progenitor cells // Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006. Vol. 46(3). P. 250–253.
32. Gargett C.E. Uterine stem cells: what is the evidence? // Hum Reprod Update. 2007. Vol.3. P.87–101.
33. Gargett C.E., Schwab K.E., Zillwood R.M., Nguyen H.P., Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium // Biol Reprod. 2009. Vol.80(6). P.1136–45.
34. Han X., Meng X., Yin Z., Rogers A., Zhong J., Rillema P., Jackson J.A., Ichim T.E., Minev B., Carrier E., Patel A.N., Murphy M.P., Min W.P., Riordan N.H. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells // Cell Cycle. 2009. Vol. 8(4). P. 606–610.
35. Hida N., Nishiyama N., Miyoshi S., Kira S., Segawa K., Uyama T., Mori T., Miyado K., Ikegami Y., Cui C., Kiyono T., Kyo S., Shimizu T., Okano T., Sakamoto M., Ogawa S., Umezawa A. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells // Stem Cells. 2008. Vol. 26. P. 1695–1704.
36. Kaiserman-Abramof I.R., Padykula H.A. Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system // Anat Rec. 1989. Vol. 224(4). P. 479-489.
37. Kim Y.J., Yu J.M., Joo H.J., Kim H.K., Cho H.H., Bae Y.C., Jung J.S. Role of CD9 in proliferation and proangiogenic action of human adipose-derived mesenchymal stem cells // Pflugers Arch. 2007. Vol. 1.
38. Matthai C., Horvat R., Noe M., Nagele F., Radjabi A., van Trotsenburg M., Huber J., Kolbus A. Oct-4 expression in human endometrium // Mol Hum Reprod. 2006. Vol. 12(1). P. 7–10.

39. Maximov A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). 2009. Vol. 1, N 3. P. 125-134.
40. McLennan C.E., Rydell A.H. Extent of endometrial shedding during normal menstruation // Obst. et Gynecol. 1965. Vol. 26. P. 605-621.
41. Meng X., Ichim T.E., Zhong J., Rogers A., Yin Z., Jackson J., Wang H., Ge W., Bogin V., Chan K.W., Thébaud B., Riordan N.H. Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population // Journal of Translational Medicine. 2007. Vol. 5. P. 57.
42. Murphy M.P., Wang H., Patel A.N., Kambhampati S., Angle N., Chan K., Marleau A.M., Pysznik A., Carrier E., Ichim T.E., Riordan N.H. Allogeneic endometrial regenerative cells: An «Off the shelf solution» for critical limb ischemia? // Journ. of Translational Medicine. 2008. P. 645.
43. Musina R.A., Belyavski A.V., Tarusova O.V., Solovyova E.V., Sukhikh G.T. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood // Bull Exp Biol Med. 2008. Vol. 145(4). P. 539-543.
44. Nichols J., Zevnik B., Anastasiadis K., Niwa H., Klewe-Nebenius D., Chambers I., Scholer H., Smith A. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct-4 // Cell. 1998. Vol. 95. P. 379-391.
45. Okulicz W.C., Ace C.I., Scarrell R. Zonal changes in proliferation in the rhesus endometrium during the late secretory phase and menses. // Proc Soc Exp Biol Med. 1997. Vol. 214(2). P. 132-138.
46. Padykula H.A., Coles L.G., McCracken J.A., King N.W. Jr, Longcope C., Kaiserman-Abramof I.R. A zonal pattern of cell proliferation and differentiation in the rhesus endometrium during the estrogen surge // Biol Reprod. 1984. Vol. 31(5). P. 1103-1118.
47. Padykula H.A., Coles L.G., Okulicz W.C., Rapaport S.I., McCracken J.A., King N.W. Jr, Longcope C., Kaiserman-Abramof I.R. The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. // Biol Reprod. 1989. Vol. 40(3). P. 681-690.
48. Padykula H.A. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. // Ann N Y Acad Sci. 1991. Vol. 622. P. 47-56.
49. Patel A.N., Park E., Kuzman M., Benetti F., Silva F.J., Allickson J.G. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation // Cell Transpl. 2008. Vol. 17. P. 303-311.
50. Roth E., Taylor H.B. Heterotopic cartilage in the uterus // Obstet Gynecol. 1966. Vol. 27(6). P. 838-44.
51. Schwab K.E., Chan R.W.S., Gargett C.E. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle // Fert. and Steril. 2005. Vol. 84(2). P. 1124-1130.
52. Spencer J.A., Hacker S.L., Davis E.C., Mecham R.P., Knutsen R.H., Li D.Y., Gerard R.D., Richardson J.A., Olson E.N., Yanagisawa H. Altered vascular remodeling in fibulin-5-deficient mice reveals a role of fibulin-5 in smooth muscle cell proliferation and migration // Proc Natl Acad Sci. 2005. Vol. 22. P. 2946-51.
53. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. // Endocr Rev. 1991. Vol. 12(3). P. 272-290.
54. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S., Jones J.M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // Science. 1998. Vol. 282(5391). P. 1145-1147.
55. Toyoda M., Cui Ch., Umezawa A. Myogenic transdifferentiation of menstrual blood-derived cells // Acta Myol. 2007. Vol. 26(3). P. 176-178.
56. Uduwela A.S., Perera M.A., Aiqing L., Fraser I.S. Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. // Obstet Gynecol Surv. 2000. Vol. 55(6). P. 390-400.
57. Umezawa A., Makino H. Cell source for regenerative medicine // Nippon Rinsho. 2008. Vol. 66(5). P. 865-872.
58. Yuan H., Corbi N., Basilico C., Dailey L. Developmental-specific activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of Sox2 and Oct-3/4 // Genes Dev. 1995. Vol. 9(21). P. 2635-2645.
59. Zhong Z., Patel A.N., Ichim T.E. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells // Published online. 2009. Vol. 20.

References

1. Adajkin VI, Braginskij MJ, Es'kov VM, Rusak SN, Hadarcev AA, Filatova OE. Novyj metod identifikacii haoticheskikh i stohasticheskikh parametrov jekosredy [a New method for identifying chaotic and stochastic parameters of the eco-environment]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2006;13(2):39-41. Russian.
2. Alieva DO, Ivanov DV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Hadarcev AA, Jashin AA. Sravnitel'nyj analiz modulirujushchih jeffektov pri vozdejstvii na organizm JeMI KVCh v sochetanii s vvedeniem stvolovyh kletok i fitomelanina [Comparative analysis of modulating effects when EMI EHF is exposed to the body in combination with the introduction of stem cells and phytomelanin]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2011;1:194-7. Russian.

3. Dudin NS, Rusak SN, Khadartsev AA, Khadartseva KA. Novye podkhody v teorii ustoychivosti biosistem – al'ternativa teorii A.M. Lyapunova [New approaches in the theory of biosystems stability – alternative to a.m. lyapunov's theory]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;18(3):336. Russian.
4. Zilov VG, Minenko IA, Khadartsev AA, Ilyashenko LK, Eskov VV. Jeksperimental'nye issledovaniya haoticheskoy dinamiki biopotencialov myshc pri razlichnykh staticheskikh nagruzkah [Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads]. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2018;165(4):415-8. Russian.
5. Ivanov DV. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa i kletochnye tekhnologii [Coronary heart disease and cell technology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;2:177-8. Russian.
6. Ivanov DV. Nekotorye perspektivy razvitiya kletochnykh tehnologiy [Some prospects for the development of cellular technologies]. V sbornike: perspektivy vuzovskoj nauki k 25-letiju vuzovskogo medicinskogo obrazovaniya i nauki tul'skoj oblasti (sbornik trudov). Tula; 2016. Russian..
7. Ivanov DV, Kornienko AV, Lishhuk AN, Nemytin JuV, Stankov DS, Hadarcev AA. Bezopasnost' provedeniya transplantacii kletok fetal'noj pecheni ploda 2-go trimestra gestacii u bol'nyh kardiologicheskogo profilja [Safety of fetal liver cell transplantation of the 2nd trimester of gestation in patients with cardiological profile]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2006;2:187. Russian.
8. Ivanov DV, Rjazanov AI, Hadarcev AA. Transplantacija gepatocitov v lechenii zabolevanij pecheni – nastojashhee i budushhee. [hepatocyte Transplantation in the treatment of liver diseases-present and future] Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2006;3:39–44. Russian.
9. Ivanov DV, Hadarcev AA. Kletochnye tehnologii – v lechenie patologii pecheni [Cellular technologies - in the treatment of liver pathology]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2006;2:185-7. Russian.
10. Ivanov DV, Khadartsev AA, Fudin NA. Kletochnye tekhnologii i transkranal'naya elektrostimulyatsiya v sporte [Cell technologies and transcranial electrostimulation in sports]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017[cited 2017 Dec 14];4[about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.
11. Ivanov DV, Hadarcev AA, Hadarcev VA, Korzhuk NL. Komplekt dlja vydeleniya iz vlagalishhnogo tampona menstrual'noj krovi i ee hraneniya [Kit for extracting menstrual blood from a vaginal tampon and storing it]. Russian Federation Patent na izobrenenie RU 2413486 C1, 10.03.2011. Zajavka № 2009147929/12 ot 24.12.2009.
12. Ivanov DV, Chabanenko AV. Nekotorye voprosy zakonodatel'nogo regulirovaniya kletochnykh tehnologij: rossijskij i zarubezhnyj opyt [Some issues of legislative regulation of cellular technologies: Russian and foreign experience]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2010;2:286-90. Russian.
13. Kidalov VN, Hadarcev AA, Bagautdinov ShM, Chechetkin AV. Postojanstvo nepostojannogo v teziogrammakh preparatov krovi (k standartizacii issledovanij kristallizacii biologicheskikh zhidkostej) [Constancy of the impermanent in thesiograms of blood preparations (towards standardization of research on crystallization of biological fluids)]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2008;4:7-13. Russian.
14. Kornienko EA, Ojnotkinova OS, Baranov AP, Goncharova EI, Ivanov DV. Sovremennye vzglyady na jetiopatogenez infarkta miokarda pri saharom diabete 2 tipa i metody lecheniya (obzor literatury) [Modern views on the etiopathogenesis of myocardial infarction in type 2 diabetes and treatment methods (literature review)]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Jun 30];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5198.pdf>. DOI: 10.12737/ 11912
15. Suhij GT, Malajcev VV, Bogdanova IM. Stvolovye kletki. Ot fundamental'nyh issledovanij k klinike [Stem cells. From basic research to the clinic]. Vestnik «MEDSI». 2008;1:38-43. Russian.
16. Hadarcev AA, Es'kov VM, Hadarcev VA, Ivanov DV. Kletochnye tehnologii s pozicij sinergetiki [Cell technologies from the position of synergetics]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2009;4:7-9 Russian.
17. Hadarcev AA, Ivanov DV, Naumova JeM, Hasaja DA. Jendometrial'nye stvolovye kletki menstrual'noj krovi i vozmozhnost' ih primeneniya v zamestitel'noj terapii [Endometrial stem cells of menstrual blood and the possibility of their use in replacement therapy]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2009;3:147-51. Russian.
18. Hadarcev AA, Ivanov DV, Subbotina TI, Savin EI, Ivanov VB, Hrenov PA. Vlijanie stvolovykh kletok na morfologicheskuyu kartinu pecheni pri sochetannom vozdejstvii JeMI KVCh i citostatikov [Influence of stem cells on the morphological picture of the liver when combined WITH EMR EHF and cytostatics]. Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovaniya. 2010;7:69. Russian.
19. Abbott JA, Garry R. The surgical management of menorrhagia. Human Reproduction Update. 2002;8(1):68-78.
20. Biervliet A successful cycle of IVF-ET after treatment of endometrial ossification; case report and review. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004;24(4):472-3
21. Bird and Willis The production of smooth muscle by the endometrial stroma of the adult human uterus. J Pathol Bacteriol. 1965;90(1):75-81.

22. Bobis S, Jarocha D, Majka M. Mesenchymal stem cells: biological characteristics and potential clinical applications *Folia. Histochemica et citobiologica*. 2006; 44(4):215-30.
23. Cervello I, Martinez-Conejero JA, Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum. Reprod*. 2007;22:45-51.
24. Chambers I, Colby D, Robertson M, Nichols J, Lee S, Tweedie S, Smith A. Functional expression cloning of nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell*. 2003;113:643-55.
25. Chiba T, Zheng YW, Kita K, Yokosuka O, Saisho H, Onodera M, Miyoshi H, Nakano M, Zen Y, Nakanuma Y, Nakauchi H, Iwama A, Taniguchi H. Enhanced Self-Renewal Capability in Hepatic Stem/Progenitor Cells Drives Cancer Initiation. *Gastroenterology*. 2007.
26. Conti C, Gimenez-Conti IB, Conner EA, Lehman JM, Gerschenson LE. Estrogen and progesterone regulation of proliferation, migration, and loss in different target cells of rabbit uterine epithelium. *Endocrinology*. 1984;114(2):345-51.
27. Cui CH, Uyama T, Miyado K, Terai M, Kyo S, Kiyono T, Umezawa A. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation. *Mol Biol Cell*. 2007;18(5):1586.
28. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 68;78.
29. Biervliet A successful cycle of IVF-ET after treatment of endometrial ossification; case report and review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;24(4):472-3.
30. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: A new lease on life. *Cell*. 2000;100:143-55.
31. Gargett CE. Identification and characterisation of human endometrial stem/progenitor cells. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006;46(3):250-3.
32. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update*. 2007;3:87-101.
33. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod*. 2009;80(6):1136-45.
34. Han X, Meng X, Yin Z, Rogers A, Zhong J, Rillema P, Jackson JA, Ichim TE, Minev B, Carrier E, Patel AN, Murphy MP, Min WP, Riordan N. Inhibition of intracranial glioma growth by endometrial regenerative cells. *Cell Cycle*. 2009;8(4):606-10.
35. Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, Kira S, Segawa K, Uyama T, Mori T, Miyado K, Ikegami Y, Cui C, Kiyono T, Kyo S, Shimizu T, Okano T, Sakamoto M, Ogawa S, Umezawa A. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells. *Stem Cells*. 2008;26:1695-704.
36. Kaiserman-Abramof IR, Padykula HA. Angiogenesis in the postovulatory primate endometrium: the coiled arteriolar system. *Anat Rec*. 1989;224(4):479-89.
37. Kim YJ, Yu JM, Joo HJ, Kim HK, Cho HH, Bae YC, Jung JS. Role of CD9 in proliferation and proangiogenic action of human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Pflugers Arch*. 2007;1.
38. Matthai C, Horvat R, Noe M, Nagele F, Radjabi A, van Trotsenburg M, Huber J, Kolbus A. Oct-4 expression in human endometrium. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(1):7-10.
39. Maximov A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. 2009;1(3):125-34.
40. McLennan CE, Rydell AH. Extent of endometrial shedding during normal menstruation. *Obst. et Gynecol*. 1965;26:605-21.
41. Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, Wang H, Ge W, Bogin V, Chan KW, Thébaud B, Riordan NH. Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population. *Journal of Translational Medicine*. 2007;5:57.
42. Murphy MP, Wang H, Patel AN, Kambhampati S, Angle N, Chan K, Marleau AM, Pyszniak A, Carrier E, Ichim TE, Riordan NH. Allogeneic endometrial regenerative cells: An «Off the shelf solution» for critical limb ischemia? *Journ. of Translational Medicine*. 2008;645.
43. Musina RA, Belyavski AV, Tarusova OV, Solovyova EV, Sukhikh GT. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull Exp Biol Med*. 2008;145(4):539-43.
44. Nichols J, Zevnik B, Anastassiadis K, Niwa H, Klewe-Nebenius D, Chambers I, Scholer H, Smith A. Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct-4. *Cell*. 1998;95:379-91.
45. Okulicz WC, Ace CI, Scarrell R. Zonal changes in proliferation in the rhesus endometrium during the late secretory phase and menses. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;214(2):132-8.
46. Padykula HA, Coles LG, McCracken JA, King NW. Jr, Longcope C, Kaiserman-Abramof IR. A zonal pattern of cell proliferation and differentiation in the rhesus endometrium during the estrogen surge *Biol Reprod*. 1984;31(5):1103-18.

47. Padykula HA, Coles LG, Okulicz WC, Rapaport SI, McCracken JA, King NW Jr, Longcope C, Kaiserman-Abramof IR. The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol Reprod.* 1989;40(3):681-90.
48. Padykula HA. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;622:47-56.
49. Patel AN, Park E, Kuzman M, Benetti F, Silva FJ, Allickson JG. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transpl.* 2008;17:303-11.
50. Roth E, Taylor HB. Heterotopic cartilage in the uterus. *Obstet Gynecol.* 1966;27(6):838-44.
51. Schwab KE, Chan RWS, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fert. and Steril.* 2005;84(2):1124-30.
52. Spencer JA, Hacker SL, Davis EC, Mecham RP, Knutsen RH, Li DY, Gerard RD, Richardson JA, Olson EN, Yanagisawa H. Altered vascular remodeling in fibulin-5-deficient mice reveals a role of fibulin-5 in smooth muscle cell proliferation and migration. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;22:2946-51.
53. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocr Rev.* 1991;12(3):272-90.
54. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282(5391):1145-7.
55. Toyoda M, Cui Ch, Umezawa A. Myogenic transdifferentiation of menstrual blood-derived cells. *Acta Myol.* 2007;26(3):176-8.
56. Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L, Fraser IS. Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(6):390-400.
57. Umezawa A, Makino H. Cell source for regenerative medicine. *Nippon Rinsho.* 2008;66(5):865-72.
58. Yuan H, Corbi N, Basilico C, Dailey L. Developmental-specific activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of Sox2 and Oct-3/4. *Genes Dev.* 1995;9(21):2635-45.
59. Zhong Z, Patel AN, Ichim TE. Feasibility investigation of allogeneic endometrial regenerative cells. Published online. 2009;20.

Библиографическая ссылка:

Иванов Д.В., Лищук А.Н., Хадарцева К.А. Клетки менструальной крови в восстановительной терапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №2. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-7.pdf> (дата обращения: 29.04.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16634. *

Bibliographic reference:

Ivanov DV, Lischuk AN, Khadartseva KA. Kletki menstrual'noj krovi v vosstanovitel'noj terapii (obzor literatury) [Menstrual blood cells in restorative therapy (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Apr 29];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/3-7.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16634.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/e2020-2.pdf>