DOI 10.24411/issn.1609-2163

ISSN 1609-2163

ВЕСТНИК
новых медицинских технологий

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

№ 1

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

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163

9 771609 216000 >

НЕТ COVID-19

Март, 2020

March, 2020

Юбиляру 80

АЛЕКСАНДР ГРИГОРЬЕВИЧ ЧУЧАЛИН родился 5 января 1940 года в г. Реутов Московской области.

Академик А.Г. Чучалин — ученый с мировым именем, выдающийся врач, организатор российского здравоохранения и медицинской науки, основоположник отечественной пульмонологии, целого направления в отечественной медицине. В 2006 году под руководством А.Г. Чучалина была проведена первая в России успешная двухсторонняя трансплантация легких, признанная во всем мире вершиной современных медицинских технологий. В настоящее время благодаря отработанной тактике ведения больных в пред- и послеоперационных периодах трансплантация легких стала проводиться в нескольких центрах России, что позволило продлить жизнь многим тяжелым пациентам. Одним из наиболее важных научных достижений, в котором отразилось все, что достигнуто российской пульмонологией под руководством А.Г. Чучалина за последнее время, является организация и успешное проведение в 2006-2016 гг., впервые в отечественной медицинской практике, 33 успешных операций по двусторонней трансплантации легких.

С именем А.Г. Чучалина связано становление отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, научной и практической специальности «Пульмонология». В 1990-2017 гг. он возглавлял основанный им ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. Вначале институт входил в состав Российского государственного медицинского университета, в 1991 году получил самостоятельность. За короткий срок НИИ пульмонологии МЗ РФ стал головным пульмонологическим центром в стране, способным решать многие фундаментальные и прикладные задачи, под руководством А.Г. Чучалина здесь активно формируется пульмонологическое направление в медицине.

В 1963 году окончил 2-й МГМИ (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова), параллельно с учебой работал медбратом. Затем — ординатура, аспирантура на кафедре. В 1967-1976 гг. — путь от ассистента до заведующего кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета. В 1987-1990 гг. — вице-президент АМН СССР. С 1990 года — директор НИИ пульмонологии. Является руководителем Федерального центра по лечению больных муковисцидозом взрослых, Московского научно-клинического респираторного центра (на базе ГКБ имени Д.Д. Плетнева).

Более 40 лет возглавляет кафедру госпитальной терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Член-корреспондент РАМН с 1982 года, академик РАМН с 1986 года, академик РАН с 2013 года — Отделение медицинских наук.

В 2005-2017 гг. — главный терапевт Минздравсоцразвития РФ. Является основателем и президентом Всесоюзного Научного Общества «Пульмонология» (ныне Российского Респираторного Общества), эксперт ВОЗ, председатель регионального отделения по СНГ INTERASTHMA, председатель ежегодных национальных конгрессов по болезням органов дыхания, вице-президент Национальной медицинской палаты (2010).

С 1998 года возглавлял Центральную аттестационную комиссию по присвоению квалификационных категорий при Министерстве здравоохранения РФ.

По его инициативе в РНИМУ имени Н.И. Пирогова была организована сетевая кафедра биоэтики ЮНЕСКО, разработана Рабочая программа по биоэтике, начала выходить 11-томная «Библиотека биоэтики».

А.Г. Чучалин уделяет внимание развитию национальных профилактических программ. Под его руководством разработана и внедряется программа по борьбе с табакокурением. Разработаны методы реабилитации у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, подвергшихся массивной ингаляции радиоактивной пыли.

А.Г. Чучалиным создана крупная научная и терапевтическая школа — под его руководством подготовлены 65 профессоров, 70 докторов и 140 кандидатов медицинских наук, его ученики успешно работают в нашей стране и за рубежом (в США, Канаде, Великобритании, Швеции, Франции, Германии, Израиле).

Автор более 1500 публикаций, десятков монографий, учебников и патентов. Сегодня А.Г. Чучалин — обладатель одного из самых высоких индексов научного цитирования (по Хиршу, Scopus) среди российских ученых.

Инициатором создания и главный редактор журнала «Пульмонология», главный редактор журнала «Атмосфера. Пульмонология и аллергология»; член редколлегий журналов «Терапевтический архив», «Врач», «Русский медицинский журнал», «Вестник новых медицинских технологий», «Multidisciplinary Respiratory Medicine» и «Respiratory Medicine».

Почетный член Европейской академии наук и искусств, Чешской академии наук, академии «Восток-Запад», академии Рамазини. Вице-президент Европейского респираторного общества — наиболее авторитетной зарубежной общественной организации пульмонологов, почетный член Немецкого общества пульмонологов. Заслуженный деятель науки РФ. Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV ст., орденом «Знак Почета», медалями. Четырежды лауреат премии Правительства РФ. Ему вручены национальные премии «Призвание», «За сбережение народа». Первым из российских врачей награжден международной премией «Золотой Гиппократ» за выдающиеся достижения в области клинической медицины. Удостоен награды Евроазиатского общества терапевтов «Золотой стетоскоп».

Редакция журнала «Вестник новых медицинских технологий» поздравляет юбиляра и желает ему многих лет плодотворной научной и практической деятельности, здоровья и благополучия.

DOI 10.24411/1609-2163

ВЕСТНИК
НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Индекс 72895

© 2020

Том 27, № 1, 2020

Периодический теоретический и научно-практический журнал

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ 09.12.2019 г. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2018 – 0,952; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников – 1,183, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США) и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле. Выходит 4 раза в год **(Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций)**

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:
Тульский государственный университет,
Тульское региональное отделение
Академии медико-технических наук.

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:
Российская академия наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:
Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)
Зам. главного редактора:
Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф-м.н., проф. (Сургут);
Яшин Алексей Афанасьевич **–** д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:
Грязев Михаил Васильевич – д.т.н., проф. (Тула);
Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);
Цкипури Юрий Иванович – д.м.н, проф. (Тула);
Bachmeier Miroslav – медицинский советник Praga2Agenci (Чехия); *Fitzgerald Edward* – д.м.н., проф. (США);
Khuchinsky Tadeusz – зав. кафедрой профессор Варшавского университета (Польша); *Tyminsky Vladimir* – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Зав. редакцией: Е.В Дронова
Редактор: Е.В. Дронова
Перевод: И.С. Данилова
Компьютерная верстка и изготовление оригинал-макета обложки Е.В. Дронова

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

Адрес издательства и типографии ТулГУ
300012, г. Тула, пр. Ленина, 95
Подписано в печать 02.07.2020.
Дата выхода в свет 07.07.2020.
Формат бумаги 70/100 1/16
Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6
Тираж 1000 Заказ 078
Цена свободная.

Редакционная коллегия:
Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);
Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);
Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);
Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);
Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);
Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);
Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);
Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);
Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);
Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);
Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);
Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);
Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);
Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);
Китиашвили Ираклий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);
Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);
Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);
Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);
Малыгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);
Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);
Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);
Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);
Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);
Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);
Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);
Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);
Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., доцент (Тула);
Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Хромушин Виктор Александрович – д.б.н., к.т.н. (Тула);
Цыганков Борис Дмитриевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);
Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);
Bredikis Jurgis Juozo – д.м.н., эмерит-проф. (Литва).

Редакционный совет:
Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);
Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);
Зарубина Татьяна Васильевна – д.м.н., проф. (Москва);
Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);
Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);
Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);
Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);
Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);
Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);
Чамсутдинов Наби Умматович – д.м.н., проф. (Махачкала);
Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);
Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);
Taborsky Milosh – PhD (Чехия);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

DOI 10.24411/1609-2163

JOURNAL

Index 72895

OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

© 2020

Volume 27, № 1, 2020
Periodic Theoretical and Scientific – Practical Journal

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-50121 from 04.06.2012 and prooved by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation from 09.12.2019. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2018 is 0,952; The two-year impact factor, citing from all sources, is 1,183, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA) and Scientific electronic library «CyberLeninka».

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

FOUNDERS OF THE JOURNAL:
Tula State University,
Tula regional branch of the Academy of Medical and Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:
The Russian Academy of Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History.

Editor-in-Chief:
Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).
Deputy Editor-in-Chief:
Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:
Griazev M.V. – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, prof. (Tula); Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh); Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula); Bachmeier Miroslav – Praga2Agenci medical advisor (Czech Republic); Fitzgerald Edward – Doctor of Medical Science, prof. (США); Khuchinsky Tadeusz – head of Department Professor of Warsaw University (Poland);
Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Edited by E.V. Dronova
Editor E.V. Dronova
Translation I.S. Danilova.
Computer make-up and production of original cover E.V. Dronova

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Tula, Smidovich St., Bld. 12; Tula State University, 200012, phone: +7 (4872) 73-44-73,
e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
website: http://vnmt.ru (english),
http://medtsu.tula.ru (russian).

Editorial Board:
Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Badtieva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Mariyko Vladimir Alekseevich - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);
Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Khromushin V.A. – Doctor of Biological Sciences, candidate of Technical Sciences (Tula).
Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Bredikis Jurgis Juozo – Doctor of Medical Science, emerit-prof. (Lithuania).

Editorial Council:
Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
Taborsky Milosh. – PhD (Czech Republic);
Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ **Стр.**

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

С.В. Шпорт, М.Е. Ковалева, М.Ю. Белякова. Психологические и когнитивные особенности кандидатов в водители в зависимости от возраста и гендера 6

А.К. Саркисов, В.А. Зеленский, Е.А. Полунина, К.А. Саркисов. Биомаркеры воспаления при хроническом генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни 10

Е.Н. Щурова, С.В. Люлин, В.В. Дюльдин, Н.С. Гвоздев, У.Р. Хушмуродов, С.А. Алексеев. Анализ неинструментальной оценки функциональных результатов оперативного лечения больных пожилого возраста со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника (обзор литературы) 15

Ш.О. Дарбишгаджиев, А.А. Баулин, Н.А. Ивачева, В.В. Калентьев, Н.В. Баулина. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки 21

О.В. Хоперская, В.В. Енькова, Е.В. Енькова, А.А. Олина, Е.В. Киселева. Участие 25(*OH*)*D*, мелатонина и тучных клеток в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности при синдроме поликистозных яичников 26

С.Г. Измайлов, Е.Е. Лукоянычев, В.И. Спиридонов, А.В. Панюшкин, А.И. Морозова, М.В. Багрянцев, В.А. Емельянов. Инструментально-фармакологическая комбинация в предупреждении раневой инфекции в неотложной абдоминальной хирургии (обзор) 31

А.М. Морозов, Ю.Е. Минакова, А.Н. Сергеев, П.Г. Протченко, М.А. Пахомов. Выбор местного анестетика при местной анестезии 36

В.И. Давыдкин. Медикаментозная терапия и профилактика рецидива кровотечений при острых эрозивно-язвенных повреждениях слизистой желудка у пациентов в критических состояниях 42

А.В. Воробьева. Длительность стационарного лечения у детей с острой пневмонией с учетом типа конституции 47

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

А.М. Караева, М.И. Нартикоева, М.З. Каболова. Фитохимический анализ листьев *ginkgo biloba*, интродуцированного в РСО-Алания 52

В.О. Ахполова, В.Б. Брин. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы) 55

Л.Г. Мишура, Л.Б. Гайковая, В.А. Дадали, Г.Г. Родионов. Аналитические характеристики фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов 62

А.А. Хадарцев, В.В. Платонов, Г.Т. Сухих, М.В. Волочаева, В.А. Дунаев, В.Е. Франкевич. Химический состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) (*quercus robur l, семейство буковые – fagaccac*) (сообщение II – толуольный экстракт) 67

О.Г. Чукаева, Л.Г. Агасаров, И.А. Миненко. ДЭНС-форез для экстренной коррекции косметических дефектов кожи лица 71

Н.И. Чернова, С.В. Москвин, Э.А. Арутюнян, И.С. Петрова. Обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения при простом хроническом лишае вульвы (обзор литературы) 76

И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин. Нанокомпозиты селена – перспективы применения в онкологии (обзор литературы) 81

Т.В. Честнова, М.А. Останин, А.В. Марийко, Л.Р. Карлова, А.А. Руднева, В.А. Хромушин. Редкие случаи листериоза на территории Тульской области 87

В.В. Платонов, А.А. Хадарцев, Г.Т. Сухих, М.В. Волочаева, И.В. Дунаева. Химический состав этанольного экстракта стевии (steviarebaudiana – медовая трава, семейство хризантемовых) 92

А.А. Ислаев, В.Б. Брин. Профилактика ишемически-реперфузионного повреждения почек ацизолом 100

А.Т. Омурзакова, В.А. Изранов. Возрастные изменения кожи лица (обзор литературы и результаты собственных исследований) 105

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

А.В. Безденежных, Н.И. Гришина. Топография эпителиально-коллоидных отношений в щитовидной железе при различных режимах двигательной активности 110

О.Ю. Тейкина, В.Г. Меренков, И.М. Прудников. Способ измерения угла скрученности бедренной кости человека и его метрологическая характеристика 116

А.А. Хадарцев. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) 119

О.Е. Филатова, Е.Г. Мельникова, К.А. Афаневич, Е.А. Головачева, С.И. Фадюшина. Сравнительная характеристика нейровегетативного статуса аборигенов – жителей Югры 125

РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

А.А. Хадарцев. Рецензия на книгу В.В. Попова «Мыслительное карате. Методология научно-технического творчества и концептуального проектирования» 130

Леонов Борис Иванович 1935–2020 132

CONTENTS **Page**

SECTION I. CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

S.V. Shport, M.E. Kovaleva, M.Yu. Belyakova. Psychological and cognitive features of candidates for drivers depending on age and gender 6

A.K. Sarkisov, V.A. Zelenskiy, E.A. Polunina, K.A. Sarkisov. Inflammatory biomarkers in chronic generalized periodontis on background of bronchoectatic disease 10

E.N. Shchurova, S.V. Liulin, V.V. Diuldin, N.S. Gvozdev, U.R. Khushmurodov, S.A. Alekseev. Analisis of non-instrumental assessment of the functional results of surgical treatment of elderly patients with the lumbar spinal stenosis (review of the literature) 15

Sh.O. Darbishgadjiev, A.A. Baulin, N.A. Ivacheva, V.V. Kalentev, N.V. Baulina. The role of colorectal anastomosis level formation in its failure and ways to improve the results of surgical treatment of colorectal cancer 21

O.V. Khoperskaya, V.V. Enkova, E.V. Enkova, A.A. Olina, E.V. Kiseleva. Involvement of 25(*OH*)*D*, melatonin and mast cells in the pathogenic mechanisms of missed abortion in polycystic ovary syndrome 26

S.G. Izmajlov, E.E. Lukojanychev, V.I. Spiridonov, A.V. Panjushkin, A.I. Morozova, M.V. Bagrjancev, V.A. Emel'janov. Instrumental and pharmacological combination in the prevention of wound infection in emergency abdominal surgery (review) 31

A.M. Morozov, Yu.E. Minakova, A.N. Sergeev, P.G. Protchenko, M.A. Pakhomov. Choice of local anesthetics in local anesthesia 36

Davydkin V.I. medicinal therapy and prevention of bleeding heritage in acute erosive-ulcer injuries of the mucous stomach in patients in critical conditions 42

Vorobiyova A.V. Stationary treatment duration in children with acute pneumonia considering a constitution body type 47

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

A.M. Karaeva, M.I. Nartikoyeva, M.Z. Kabolova. Phytochemical analysis of leaves of ginkgo biloba introduced in the mountain area of North Ossetia-Alania 52

V.O. Akhpolova, V.B. Brin. Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxicity 55

L.G. Mishura, L.B. Gaykova, V.A. Dadali, G.G. Rodionov. Analitical characteristics for spectrophotometric analysis of mitochondrial respiratory chain complex enzyme activities in lymphocytes 62

A.A. Khadartsev, V.V. Platonov, G.T. Sukhikh, M.V. Volochaeva, V.A. Dunaev , V.E. Frankevich. Chemical composition of organic substance of common oak bark (quercus robur l, family – fagacceae) (Report II – toluene extract) 67

O.G. Chukaeva, L.G. Agasarov, I.A. Minenko. DENS-foresis for emergency correction of cosmetic face skin defects 71

N.I. Chernova, S.V. Moskvin, E.A. Arutyunyan, I.S. Petrova. Justification of application of low-intensive laser illumination in simple chronic vulva lichen (literature review) 76

I.A. Shurygina, M.G. Shurygin. Selenium nanocomposites – the prospects of application in oncology 81

T.V. Chestnova, M.A. Ostanin, A.V. Mariyko, L.R. Karlova, A.A. Rudneva, V.A. Khromushin. Rare cases of listeriosis in the tula region (practical case) 87

V.V. Platonov, A.A. Khadartsev, G.T. Sukhikh, M.V. Volochaeva, I.V. Dunaeva. Chemical composition of an ethanol stevia extract (steviarebaudiana - honey grass, chrisantem family) 92

Islaev A.A., Brin V.B. Prevention of ischemic-reperfusion injury of kidneys by acyzol 100

Omurzakov A.T., Isanov V.A. Age-related changes in facial skin: literature review and own research results 105

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

Bezdenezhnykh A.V., Grishina N.I. Topografiya epitelial'no–kolloidnykh otnosheniy v shchitovidnoy zheleze pri razlichnykh rezhimakh dvigatel'noy aktivnosti [Topography of epithelial–colloid relations in the thyroid gland in different modes of motor activity 110

O.Yu. Teykina, V.G. Merenkov, I.M. Prudnikov. Method of measurement the twist angle of a human thigh: metrological characteristics 116

A.A. Khadartsev. Biophysical aspects of coronaviruses life control (literature review) 119

Filatova O.E., Melnikova E.G., Afanevich K.A., Golovacheva E.A., Fadushina S.I. Comparative characteristics of the neuro-vegative status of natives population of Ugra 125

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

Khadartsev A.A. Book review V.V. Popova “Mental Karate. Methodology of scientific and technical creativity and conceptual design” 130

Leonov Boris Ivanovich 1935–2020 132

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 6–9
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 6–9

Раздел I

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА (14.01.00)

Section I

CLINICAL MEDICINE (14.01.00)

УДК: 614.8.015 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16546

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАНДИДАТОВ В ВОДИТЕЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ГЕНДЕРА

С.В. ШПОРТ, М.Е. КОВАЛЕВА, М.Ю. БЕЛЯКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, Кропоткинский пер., д. 23, г. Москва, 119034, Россия, e-mail: svshport@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена исследованию психологических и когнитивных особенностей кандидатов на получение водительского удостоверения в зависимости от их половой принадлежности и возраста. В выборку вошло 69 слушателей подготовительных курсов автошкол. Методический комплекс составили нейропсихологические методики оценки восприятия, внимания и памяти, уровня активации торможения и возбуждения поведения (тест «Объем кратковременной памяти, цифровой материал» Джекобсона, опросник Кавера-Уайта), а также психологическое тестирование (опросник уровня агрессивности Басса-Перри, опросник «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса, методика «Большая пятерка». Выявлено, что основными гендерными различиями являются склонность к предпочтению копинга проблемно-фокусированных действий, а также выраженность активации торможения нежелательного поведения и избегания наказания. Установлено, что чем больше возраст кандидатов в водители, тем более выражены такие его характеристики как: активация торможения нежелательного поведения, мотивация к достижению долгосрочных целей, склонность прибегать к агрессивным действиям для решения проблемной ситуации, доброжелательность, склонность к сотрудничеству, эффективность произвольного внимания. Наиболее дезадаптивными личностными характеристиками обладали лица возрастной группы 30-39 лет. Выявленные закономерности могут быть использованы для составления диагностической и коррекционных программ для психопрофилактической работы по повышению безопасности дорожного движения среди кандидатов в водители.

Ключевые слова: гендерные особенности, возрастные особенности, психологический профиль, дорожно-транспортная аварийность, кандидаты в водители.

PSYCHOLOGICAL AND COGNITIVE FEATURES OF CANDIDATES FOR DRIVERS DEPENDING ON AGE AND GENDER

S.V. SHPORT, M.E. KOVALEVA, M.YU. BELYAKOVA

V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Kropotkinsky lane, 23, Moscow, 119034, Russia, e-mail: svshport@mail.ru

Abstract. The article is devoted to the study the psychological and cognitive features of candidates for obtaining a driver's licence depending on their gender and age. The sample included 69 students of driving school preparatory courses. The methodological complex consisted of neuropsychological methods for assessing perception, attention and memory, the level of activation of inhibition and arousal behavior (test "The amount of short-term memory, digital material" Jacobson, the questionnaire of Carver-White BIS / BAS), as well as psychological testing (questionnaire level of aggressiveness of Bass-Perry, questionnaire “Methods of coping behavior” by R. Lazarus, “Big Five” method. It was revealed that the main gender differences are the tendency to prefer copying of problem-focused actions, as well as the severity of activating inhibition of undesirable behavior and avoiding punishment. The features of the relationship of age and activation of inhibition of undesirable behavior, motivation to achieve long-term goals, hostility, propensity to resort to aggressive actions to solve a problem situation, goodwill, propensity to cooperate, the effectiveness of voluntary attention are described. The most maladaptive personal characteristics were possessed by persons of the age group 30-39 years. The revealed patterns can be used to draw up diagnostic and correctional programs for psycho-prophylactic work to improve road safety among driver candidates.

Keywords: gender features, age characteristics, psychological profile, road traffic accidents, candidates for drivers.

Введение. Развитие автотранспорта, растущее количество личных автомобилей и их удешевление обусловливает актуальность решения проблемы дорожно-транспортной аварийности. *Дорожно-транспортное происшествие* (ДТП) является одной из лидирующих внешних причин смертности в мире. В 2011 г. генеральный секретарь *Организации Объединенных Наций* (ООН) Пан Ги Мун среди основных задач по укреплению международной безопасности обозначил также и обеспечение безопасности дорожного движения [5]. Для реализации данной задачи в Российской Федерации были приняты две Федеральные целевые программы по обеспечению безопасности дорожного движения. В результате предпринятых мер с 2010 по 2017 г. статистика смертности снизилась на 28%, а количество ДТП со-

кратилось на 15%. В то же время с 2017 по 2019 гг. наблюдается рост количества ДТП на 3,3%, а число пострадавших выросло на 2,2% [3,6]. Анализ статистических данных, представленных Госавтоинспекцией России, показывает, что по вине водителя совершается 85% всех ДТП, а основной причиной ДТП является несоблюдение *правил дорожного движения* (ПДД) [1,6].

Одной из ведущих причин нарушения ПДД является комплекс психологических особенностей водителя транспортного средства и свойств его когнитивной сферы. Были выявлены общие закономерности связи аварийности и когнитивной и психологических сфер водителей: описана зависимость эффективности вождения и: эмоционального состояния [7], утомления, снижения когнитивных функций [2], искажения мотивационно-ценностных ориентаций водителя [6] и т.д. Изучалось влияние гендерных стереотипов на поведение за рулем у мужчин и женщин [4,8]. Большинство приведенных исследований описывают комплекс сложившихся психологических и психофизиологических особенностей у уже состоявшихся водителей. Диагностика и коррекция комплекса данных особенностей у кандидатов в водители представляется эффективным способом профилактики ДТП.

Целью исследования стало определение индивидуально-психологических характеристик и особенностей сферы восприятия, внимания и памяти кандидатов на получение водительского удостоверения в зависимости от возраста и половой принадлежности.

Материалы и методы исследования. Выборку составили 69 лиц мужского и женского пола в возрасте от 15 до 49 лет (средний возраст – 26,1±8,9 года), слушателей подготовительных курсов для получения водительского удостоверения категории *B*. По половой принадлежности участники исследования распределились следующим образом: 59,5% респондентов – женщины, 40,5% – мужчины. Каждый участник исследования был ознакомлен с содержанием исследования и подписал информированное согласие.

В методический комплекс вошли тесты для оценки нейропсихологических характеристик восприятия, внимания и памяти, уровня активации торможения и активации поведения (тест «Объем кратковременной памяти, «цифровой материал» Джекобсона, опросник Кавера-Уайта, оценивающий систему активации *Behavioral Activation System (BAS*) и торможения поведения – *Behavioral Inhibition System (BIS*), а также психологическое тестирование для уточнения особенностей психологического профиля участников исследования (опросник уровня агрессивности Басса-Перри, опросник «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса, методика «Большая пятерка»).

Результаты и их обсуждение. Для выявления гендерных различий было проведено сравнение средних с помощью статистического критерия *U* Манна-Уитни. Выявлено, что мужчины отличаются выраженной активацией торможения нежелательного поведения (параметр *BIS*, обратная шкала), что указывает на большую чувствительность к наказанию и негативным стимулам ($p<0,01$). Также были выявлены значимые различия в использовании такой копинг-стратегии как проблемно-фокусированные действия ($p<0,05$): мужчины в большей степени склонны применять аналитический подход к разрешению проблемной ситуации.

Для уточнения возрастных особенностей кандидатов в водители выборка была разделена на 4 группы: в первую группу вошли лица в возрасте от 15-21 года, во вторую – возрасте 22-29 лет, в третью – 30-39 лет, в четвертую группу вошли лица в возрасте 40-49 лет. Сравнение выборок при помощи однофакторного дисперсионного анализа позволило выявить значимые различия между группами ($p<0,05$). Было выявлено, что данные группы отличались особенностями торможения нежелательного поведения, а также преобладанием различных копинг-стратегий (поиск социальной поддержки, принятие ответственности, положительная переоценка). Психологические профили кандидатов в водители в зависимости от возрастного диапазона представлены на рис. 1.

Группа лиц в возрасте от 15 до 21 года отличались наименее выраженной активацией торможения нежелательного поведения, а также средней частотой предпочтения таких копинг-стратегий, как: поиск социальной поддержки, принятие ответственности и низкая склонность к положительной переоценке трудной ситуации. Таким образом, основным акцентом при коррекционной и развивающей работе с кандидатами в водители данной возрастной группы будет формирование функциональной активности нервных механизмов, связанных с торможением поведения, а также обучение их прибеганию к таким адаптивным копинг-стратегиям, как принятие ответственности и поиск социальной поддержки.

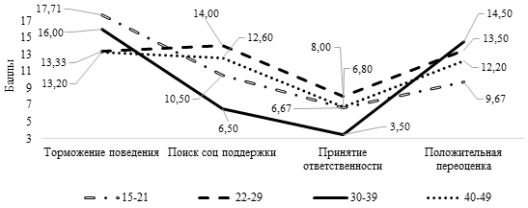


Рис. 1. Психологические особенности кандидатов в водители в зависимости от возраста

Группа лиц в возрасте от 22 до 29 лет отличалась высокой активацией торможения нежелательного поведения, предпочтением адаптивных копингов принятия ответственности и поиска социальной поддержки, а также средней частотой прибегания к копингу положительной переоценки трудной ситуации. Таким образом, данная группа является наиболее адаптивной к вождению автотранспортного средства.

Индивидуально-психологический профиль

группы лиц в возрасте от 40 до 49 лет наиболее похож на профиль группы лиц в возрасте от 22 до 29 лет, отличаясь от них меньшей выраженностью к использованию всех трех типов совладающего со стрессом поведения. Рекомендацией для проведения коррекционных работ для данной группы является обучение их использованию адаптивных способов совладания со стрессовой ситуацией.

Наиболее дезадаптивными индивидуально-психологическими характеристиками отличались кандидаты в водители в возрасте от 30 до 39 лет. Они отличались низкой частотой использования адаптивных копингов поиска социальной поддержки и принятия ответственности с предпочтением переоценки трудной ситуации в пользу личностного роста. Дезадаптивное сочетание типов совладающего поведения со средней выраженностью способности к торможению нежелательного поведения определяет рекомендации к коррекционной программе для кандидатов в водители данной возрастной группы.

Для уточнения общих взаимосвязей между возрастом испытуемых и их индивидуально-психологическими особенностями был проведен корреляционный анализ (ранговая корреляция *r*-Спирмена). Было выявлено, что чем старше респонденты, тем в большей степени они чувствительны к негативным стимулам (r=-0,478; p<0,001), более упорны в достижении долгосрочных целей (r=0,399; p<0,01), воспринимают окружающих как менее враждебных (r=–0,561; p<0,01), но в то же время чаще прилагают агрессивные усилия по изменению ситуации, что сочетается с общей доброжелательностью, склонностью к сотрудничеству (r=0,654; p<0,01), а также повышенной эффективностью выполнения пробы на внимание (r=0,778; p<0,01). Необходимо уточнить, что несмотря на то, что значение коэффициента корреляции Спирмена для параметра «чувствительность к негативным стимулам» отрицательная, данная взаимосвязь интерпретируется как прямая положительная, так как сама шкала имеет обратные значения.

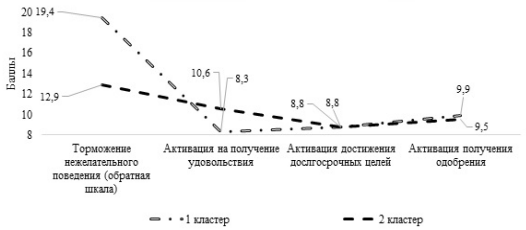


Рис. 2. Особенности систем активации и торможения поведения кластеров 1 и 2

Для определения индивидуально-психологических характеристик и особенностей восприятия, внимания и памяти в зависимости от неврологических особенностей торможения и активации поведения на различные стимулы был проведен кластерный анализ по параметрам: «торможение нежелательного поведения», «активация на получение удовольствия», «активация достижения отдаленных целей» и «активация получения одобрения». Характеристики двух выделенных кластеров представлены на рис. 2.

В первый кластер лиц с низкой активацией торможения поведения и невыраженной активацией на достижение удовольствия преимущественно вошли кандидаты в водители мужского пола – 62,5% в возрасте 15-21 лет – 81,3%. Представители первого кластера значимо отличались меньшим объемом кратковременной памяти, экстравертированностью, но при этом антагонистичностью по отношению к другим; склонностью к спонтанному, импульсивному поведению. Можно предположить, что коррекционные программы, направленные на развитие способности оттормаживать нежелательное поведение, будут сцеплены также с коррекцией данного индивидуально-психологического профиля, а также с увеличением объема кратковременной памяти.

Во второй кластер преимущественно вошли респонденты женского пола – 76,2%, в возрасте 22-19 лет – 38,1% и респонденты старшей возрастной категории 40-49 лет – 23,8%. Лиц, составивших второй кластер, значимо отличал больший объем кратковременной памяти, интроверсия, доброжелательность и склонность к сотрудничеству, большая организованность. Можно заключить, что сочетание высокой активации к получению удовольствия и торможению нежелательного поведения является наиболее адаптивным.

Заключение. Исследование психологических особенностей кандидатов в водители и характеристик их когнитивной сферы позволило выделить гендерные и возрастные различия. Мужчины чаще женщин предпочитают такую копинг-стратегию, как проблемно-фокусированные действия, также у них отмечается более выраженная активация торможения нежелательного поведения и избегания наказания.

Выявлено, что чем старше респонденты, тем более развито у них торможение нежелательного поведения, выражена мотивация достижения отставленных во времени целей. Они менее враждебны, но в то же время чаще решают проблемную ситуацию, используя агрессивные стратегии. Это сочетается с общей доброжелательностью и склонностью к сотрудничеству, а также высокой устойчивостью произвольного внимания.

Установлено, что наиболее дезадаптивными личностными характеристиками обладает группа лиц в возрасте от 30 до 39 лет. Выявленное сочетание типов совладающего поведения со средней выраженностью способности к торможению нежелательного поведения определяет рекомендации к коррекционной программе для кандидатов в водители данной возрастной группы.

Выявленные закономерности могут быть использованы для составления индивидуализированных программ обучения кандидатов в водители, а также для составления коррекционных программ кандидатов в водители, попавших в группу риска высокой аварийности.

Литература / References

1. Арбузова Е.Н. Мотивация участников дорожного движения как фактор безопасности на дорогах // Вестник Псковского государственного университета. Сер.: Соц.-гуманит. науки. 2009. № 7. С. 180–181 / Arbuzova EN. Motivacija uchastnikov dorozhnogo dvizhenija kak faktor bezopasnosti na dorogah [Motivation of road users as a factor of road safety]. Vestn. Pskovskogo. gosudarstvennogo universiteta. Seria: Socialno-gumanitarnyie nauki. 2009;7:180-1. Russian.

2. Волкова А.О., Козырева Е.А. Усталость водителя и безопасность движения // Динамика взаимоотношений различных областей науки в современных условиях. Сб. ст. междунар. науч.-практ. конф. Казань, 2017. Ч. 2. С. 9–12 / Volkova AO, Kozyreva EA. Ustalost' voditelja i bezopasnost' dvizhenija. [Driver fatigue and safety]. Collection of scientific papers 'Dinamika vzaimootnoshenij razlichnyh oblastej nauki v sovremennyh uslovijah'. Kazan'. 2017;2:9-12. Russian.

3. Кашинцева Л.В., Седова О.А., Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Кашинцева Л.О. Обоснование несовершенства существующей методики оценки риска травматизма с временной утратой трудоспособности, для целей социального страхования // Экономика в промышленности. 2012. № 3. С. 87–93 / Kashintseva LV, Sedova OA, Khadartsev AA, Khrupachev AG, Kashintseva LO. Obosnovanie nesovershenstva sushche-stvuyushchey metodiki otsenki riska travmatizma s vremennoy utratoy trudosposobnosti, dlya tseley sotsial'nogo strakhovaniya [Justification of the imperfection of the existing methodology for assessing the risk of injuries with temporary disability for social insurance purposes]. Ekonomika v promyshlennosti. 2012;3:87-93. Russian.

4. Петрова М.И. Социально-психологические особенности стереотипов восприятия женщин-водителей // Ученые записки РГСУ. 2011. № 7 (95). С. 239–243 / Petrova MI. Social'no-psihologicheskie osobennosti stereotipov vosprijatija zhenshhin-voditelej [Socio-psychological features of stereotypes of perception of women drivers]. Ucheniye zapiski RGSU. 2011;7(95):239-43. Russian.

5. Послание по случаю начала Десятилетия действий по обеспечению безопасности дорожного движения // ООН. 2011. URL: http://www.un.org/ru/sg/messages/2011/oadsafetydecade.shtml (дата обращения: 30.04.2019). / Poslanie po sluchaju nachala Desjatiletija dejstvij po obespecheniju bezopasnosti dorozhnogo dvizhenija [Message on the start of the Decade of action for road safety]. UNO. 2011. [cited 2019, Apr 30]. Available from: http://www.un.org/ru/sg/messages/2011/roadsafetydecade.shtml.

6. Статистика ГИБДД//ГИБДД РФ. URL: http://stat.gibdd.ru__(дата обращения: 30.04.2019) / Statistika GIBDD [Traffic statistics] [cited 2019, Apr 30]. Available from: http://stat.gibdd.ru.

7. Chan M., Singhal A. The emotional side of cognitive distraction: Implications for road safety // Accident Analysis and Prevention. 2013. Vol. 50. P. 147–154 / Chan M, Singhal A. The emotional side of cognitive distraction: Implications for road safety. Accident Analysis and Prevention. 2013;50:147-54.

8. Welsh R., Lenard J. Male and female car drivers – difference in collision and injury risks // Proceedings of the 45th Annual AAAM Conference. Texas, 2001. P. 24–26 / Welsh R, Lenard J. Male and female car drivers – difference in collision and injury risks. Proceedings of the 45th Annual AAAM Conference. Texas, 2001:24-6.

Библиографическая ссылка:
Шпорт С.В., Ковалева М.Е., Белякова М.Ю. Психологические и когнитивные особенности кандидатов в водители в зависимости от возраста и гендера // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 6–9. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16546.

Bibliographic reference:
Shport SV, Kovaleva ME, Belyakova ME. Psikhologicheskie i kognitivnye osobennosti kandidatov v voditeli v zavisimosti ot vozrasta i gendera [Psychological and cognitive features of candidates for drivers depending on age and gender]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:6-9. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16546. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 10–14
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 10–14

УДК: 616.314.18-002.4:616.233-007.64-002 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ ПАРОДОНТИТЕ НА ФОНЕ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

А.К. САРКИСОВ*, В.А. ЗЕЛЕНСКИЙ**, Е.А. ПОЛУНИНА*, К.А. САРКИСОВ*

**ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: agma@astranet.ru*
***ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия, e-mail: postmaster@stgmu.ru*

Аннотация. В статье представлены результаты анализа в сравнительном аспекте значения показателей стоматологических индексов (*PMA, PI, Muhlemann* и *OHI-s*) и уровня биомаркеров воспаления (*трансформирующего фактора роста-β 1, лактоферрина, интерлейкина – 8 и С-реактивного белка*) у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии (*n*=40) и на фоне бронхоэктатической болезни (*n*=50). В качестве группы контроля было проведено обследование соматически здоровых лиц с интактным пародонтом (*n*=40). Исследование уровня биомаркеров воспаления проводилось в ротовой жидкости при помощи метода иммуноферментного анализа. В ходе исследования было установлено, что у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни значение показателей стоматологических индексов и уровня биомаркеров воспаления было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц с интактным пародонтом и статистически значимо выше среди пациентов с более тяжелой степенью хронического генерализованного пародонтита. При межгрупповом сравнении выявлено, что более выраженные изменения значений показателей стоматологических индексов и уровня биомаркеров воспаления было у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни. Также между значением показателей стоматологических индексов и уровнем биомаркеров воспаления у всех пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом было выявлено наличие статистически значимых, положительных корреляционных связей. Сила данных взаимосвязей была больше у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне бронхоэктатической болезни по сравнению с пациентами с хроническим генерализованным пародонтитом без общесоматической патологии. Таким образом, наличие коморбидной патологии у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом в виде бронхоэктатической болезни может оказывать влияние на выраженность клинических проявлений и интенсивность воспалительного процесса.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, бронхоэктатическая болезнь, коморбидность, стоматологический индекс, воспаление.

INFLAMMATORY BIOMARKERS IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTIS ON BACKGROUND OF BRONCHOECTATIC DISEASE

A.K. SARKISOV*, V.A. ZELENSKIY**, E.A. POLUNINA*, K.A. SARKISOV*

**Astrakhan State Medical University, Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru*
***Stavropol State Medical University, Mira Str., 310, Stavropol, 355017, Russia, e-mail: postmaster@stgmu.ru*

Abstract. The article presents the results of an analysis in the comparative aspect of the values of indicators of dental indices (*PMA, PI, Muhlemann and OHI-s*) and the level of inflammation biomarkers (*transforming growth factor-β 1* (*TGFβ-1*), *lactoferrin (LF)*, *interleukin – 8 (IL-8)* and *C - reactive protein (CRP)*) in patients with chronic generalized periodontitis (CGP) without general somatic pathology (n=40) and with bronchoectatic disease (n=50). Somatically healthy individuals with intact periodontal disease (n=40) were examined as a control group. The level of inflammation biomarkers was studied by enzyme immunoassay in oral fluid. The study found that in patients with CGP without general somatic pathology and with bronchoectatic disease, the value of indicators of dental indices and level of inflammation biomarkers were statistically significantly higher than in the group of somatically healthy individuals with intact periodontal disease and statistically significantly higher among patients with a more severe degree of CGP. The intergroup comparison revealed that the deeper changes in the values of the dental indices and the higher values of the level of inflammation biomarkers were observed in patients with CGP and bronchoectatic disease. The presence of statistically significant, positive correlation was found between the values of the dental indices and the level of inflammation biomarkers in all patients with chronic generalized periodontitis. The strength of these relationships was greater in patients with CGP and with bronchoectatic disease compared with patients with CGP without general somatic pathology. Thus, the presence of comorbid pathology in patients with CGP in the form of bronchiectatic disease can affect the severity of clinical manifestations and the intensity of the inflammatory process.

Keywords: chronic generalized periodontitis, bronchoectatic disease, comorbidity, dental index, inflammation.

Введение. По данным эпидемиологических исследований *хронический генерализованный пародонтит* (ХГП) является одним из наиболее часто регистрируемых заболеваний полости рта среди взрослого населения, оказывающих большое влияние на состояние здоровья и качество жизни пациентов, а так же требующее существенных материальных затрат [7,11].

В настоящее время активно изучается ХГП в аспекте транснозологической коморбидности, так как установлено, что ряд коморбидных заболеваний способен оказывать значительное влияние на клиническую картину, течение и исход ХГП. Особое значение уделяется заболеваниям желудочно-кишечного трак-

та и бронхолегочной системы из-за наличия анатомически-физиологического тесного взаимодействия и ряда общих звеньев патогенеза [3,4,12].

В современной литературе представлено достаточно большое количество исследований, посвященных изучению ХГП у пациентов с бронхиальной астмой [2,5] и хронической обструктивной болезнью легких [1]. При этом данные об изучение ХГП при бронхоэктатической болезни имеют отрывочный характер – представлены исследования, посвященные изучению ХГП на фоне хронической обструктивной болезни легких с бронхоэктазами [10]. Актуальность проведения данного исследования также обусловлена наличием у пациентов с ХГП и бронхоэктатической болезнью общего патогенетического звена – воспаления [6,8,9].

Цель исследования – изучить и проанализировать в сравнительном аспекте значение показателей стоматологических индексов и уровня маркеров воспаления у пациентов с ХГП без общесоматической патологии и на фоне бронхоэктатической болезни.

Материалы и методы исследования. Группу обследования составили 90 пациентов с ХГП легкой, средней и тяжелой степени и 40 соматически здоровых лиц с интактным пародонтом, обследованных на базе кафедре ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и терапевтического отделения ГБУЗ АО ГКБ №2 им. Братьев Губиных г. Астрахани в период с 2014 по 2017 гг. Тип исследования – одномоментное.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Клиническое исследование было одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (от 28.12.2017, протокол № 15).

Пациенты с ХГП были разбиты на две группы: пациенты с ХГП без общесоматической патологии (n=40) и пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни (n=50). Возраст пациентов с ХГП без общесоматической патологии составил 49,9 [40; 64] лет, у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни 44,1 [39; 61]. Среди пациентов с ХГП без общесоматической патологии было 29% лиц женского пола и 71% лиц мужского пола, в группе пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни данное соотношение составило 38% к 62%. Длительность заболевания ХГП у пациентов с ХГП без общесоматической патологии составила 13,5 [4; 20], против 16,4 [5; 19] у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни. По возрасту, половому составу и длительности заболевания исследуемые пациенты в двух группах были сопоставимы. Также обследуемые группы были сопоставимы по процентному распределению пациентов в зависимости от степени ХГП:

– легкая степень – 38% среди пациентов с ХГП без общесоматической патологии к 24% среди пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни (χ^2=1,03; df=1; p=0,31);

– средняя степень – 45% среди пациентов с ХГП без общесоматической патологии к 50% среди пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни (χ^2=0,08; df=1; p=0,31);

– тяжелая степень – 17% среди пациентов с ХГП без общесоматической патологии к 26% среди пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни (χ^2=0,6; df=1; p=0,439).

Критериями включения пациентов в исследование были: достоверный диагноз ХГП и бронхоэктатической болезни и письменное информированное согласие.

Критериями исключения: зубо-челюстные аномалии и деформации, тяжелая сопутствующая патология внутренних органов с функциональной недостаточностью, сахарный диабет, опухоли любой локализации.

Диагноз бронхоэктатической болезни верифицировался на основании данных анамнеза и наличия бронхоэктазов по данным мультиспиральной компьютерной томографии. У пациентов с бронхоэктатической болезнью определялась среднетяжелая форма, ремиссия, двухстороннее поражение, дыхательная недостаточность 0-1 степени.

Мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки выполняли на томографе «*PhilipsBrilliance MX-8000*» для подтверждения бронхоэктазов. Диагностическую фибробронхоскопию проводили в эндоскопическом отделении с помощью фибробронхоскопа фирмы «*Olympus*» (тип *BF*, серия 40, Япония) по стандартной методике.

Группа соматически здоровых лиц была сопоставима по возрасту и полу с пациентами с ХГП.

Анализ стоматологического статуса проводили методом детального опроса и клинического осмотра. Всем пациентам определяли значение следующих стоматологических индексов отражающих состояние тканей пародонта: *PMA* – папиллярно-маргинально-альвеолярный; *PI* – пародонтальный; *Muhlemann* – кровоточивости десневой борозды; *OHI-s* – упрощенный гигиенический индекс.

Методом иммуноферментного анализа в ротовой жидкости по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень: *CRP*, мг/л, фирма производитель «*Biomerica*», США; *TGFβ-1*, нг/мл, фирма производитель «*Bender Med Systems*», Австрия; *IL-8*, пг/мл, фирма производитель ООО «Вектор-Бест», Россия; *LF*, пг/мл. фирма производитель «*Hycult biotech*» (Нидерланды).

Данные обрабатывались в программе *STATISTICA* версия 11.0, (*StatSoft, Inc.*, США). Признаки имели распределение отличное от нормального, поэтому для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали *U*-критерий Манна-Уитни. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Полученные данные представлены в виде медианы и интерпроцентильных размахов – *Me* [5;95]. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Уровень статистиче-

ской значимости (*p-value*) был принят <0,05.

Таблица 1

Значение показателей стоматологических индексов у пациентов с ХГП

Стоматологические индексы	Пациенты с ХГП без общесоматической патологии, *n*=40			Пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, *n*=50		
	Легкой степени *n*=15	Средней степени *n*=18	Тяжелой степени *n*=7	Легкой степени *n*=12	Средней степени *n*=25	Тяжелой степени *n*=13
PMA, (%)	36 [29; 57] p_1*	54 [48; 61] p_1*, p_2=0,012	63 [59; 75] p_1*, p_2*, p_3=0,005	44 [37; 66] p_1*, p_4=0,003	69 [62; 74] p_1*, p_2*, p_4*	77 [69; 92] p_1*, p_2*, p_3<0,008, p_4=0,001
PI, (ед)	1,1 [0,9; 1,7] p_1*	2,9 [1,1; 4] p_1*, p_2*	4,1 [2,6; 5,2] p_1*, p_2*, p_3=0,009	1,5 [1,2; 2,1] p_1*, p_4=0,001	3,5 [1,6; 4] p_1*, p_2*, p_4=0,012	5,4 [3,3; 7,8] p_1*, p_2*, p_3*, p_4=0,017
Muhlemann, (ед)	0,9 [0,6; 1,4] p_1*	1,6 [1,1; 2] p_1*, p_2=0,002	2,2 [1,9; 2,6] p_1*, p_2*, p_3=0,004	1,2 [1; 1,7] p_1*, p_4=0,005	1,9 [1,3; 2,3] p_1*, p_2* p_4=0,021	2,6 [2,1; 2,9] p_1*, p_2*, p_3*, p_4=0,016
OHI-s, (ед)	1,7 [1,6; 2] p_1*	2,1 [1,8; 2,5] p_1*, p_2=0,003	2,7 [2,4; 2,9] p_1*, p_2*, p_4=0,011	2,1 [1,9; 2,4] p_1*, p_4=0,001	2,5 [2,2; 2,8] p_1*, p_2=0,002 p_4=0,002	2,9 [2,6; 3,5] p_1*, p_2*, p_3=0,004 p_4=0,031

Примечание: * – *p*<0,001, p_1 –с соматически здоровыми лицами с интактным пародонтом; p_2 –с пациентами с ХГП легкой степени в соответствующей группе; p_3 – с пациентами с ХГП средней степени в соответствующей группе; p_4 – с пациентами с ХГП без общесоматической патологии соответствующей степени

Таблица 2

Значение уровня бимаркеров воспаления у пациентов с ХГП без общесоматической патологии

Биомаркеры воспаления	Соматически здоровые лица с интактным пародонтом, *n*=40	Пациенты с ХГП без общесоматической патологии, *n*=40		
		Легкой степени, *n*=15	Средней степени, *n*=18	Тяжелой степени, *n*=7
TGFβ-1, нг/мл	25 [18; 38]	29 [17; 45] p_1=0,041	34 [28; 51] p_1=0,011, p_2=0,009	56 [45; 64] p_1*, p_2*, p_3=0,001
LF, пг/мл	42,2 [39,2; 55,7]	57,1 [51,4; 68,1] p_1*	65,3 [60,2; 104,5] p_1*, p_2*	82,1 [74,2; 131,1] p_1*, p_2*, p_3=0,005
IL-8, пг/мл	8 [7,7; 9,2]	19 [9,1; 38,4] p_1*	35,1 [24,3; 68,5] p_1*, p_2=0,002	73,3 [64,2; 85,3] p_1*, p_2*, p_3=0,004
CRP, мкг/мл	0,8 [0,4; 2,4]	5,2 [2,1; 8,2] p_1*	10,1 [7,3; 13,4] p_1*, p_2*	14,8 [9,4; 19,6] p_1*, p_2*, p_3=0,009

Примечание: * – *p*<0,001, p_1 –с соматически здоровыми лицами с интактным пародонтом; p_2 – с пациентами с ХГП легкой степени; p_3 – с пациентами с ХГП средней степени

Результаты и их обсуждение. Для достижения поставленной цели на первом этапе исследования мы провели анализ значения показателей стоматологических индексов среди всех обследуемых лиц. По данным проведенного анализа было установлено, что у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом значение показателей стоматологических индексов составило: *PMA* 5 [1; 7]%, *PI* 0,2 [0; 0,4] ед., *Muhlemann* 0,1 [0; 0,3] ед., *OHI-s* 0,5 [0,2; 0,9] ед. При этом у всех пациентов с ХГП значение показателей стоматологических индексов было статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом (табл. 1).

Также было установлено, что как у пациентов с ХГП без общесоматической патологии, так и у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни значение стоматологических индексов было статистически значимо выше у пациентов с более тяжелой степенью ХГП. По результатам межгруппового сравнения было выявлено, что значение показателей стоматологических индексов было статистически значимо выше у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, по сравнению с пациентами с ХГП без общесоматической патологии соответствующей степени.

Далее нами был проанализирован уровень биомаркеров воспаления (*TGFβ-1, LF, IL-8* и *CRP*) и установлено, что у всех пациентов с ХГП легкой, средней и тяжелой степени без общесоматической патологии уровень изучаемых биомаркеров был статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом (табл. 2).

При этом у пациентов с более тяжелой степенью ХГП уровень бимаркеров воспаления был статистически значимо выше, чем у пациентов с более легкой степенью ХГП.

У пациентов с ХГП легкой, средней и тяжелой степени на фоне бронхоэктатической болезни уровень биомаркеров воспаления также был статистически значимо выше, чем у соматически здоровых лиц с интактным пародонтом и статистически значимо выше у пациентов с более тяжелой степенью ХГП, чем у пациентов с более легкой степенью ХГП (табл. 3).

По результатам межгруппового сравнения было выявлено, что значение уровня биомаркеров воспаления было статистически значимо выше у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, по сравнению с пациентами с ХГП без общесоматической патологии соответствующей степени пародонтита.

На последнем этапе исследования мы предприняли попытку выявить наличие корреляционных связей между значением показателей стоматологических индексов (*PMA, PI, Muhlemann* и *OHI-s*) и уровнем биомаркеров воспаления (*TGFβ-1, LF, IL-8* и *CRP*). Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4.

Как видно из полученных данных между значением показателей стоматологических индексов и уровнем биомаркеров воспаления были выявлены статистически значимые положительные, разной силы корреляционные связи. Сила выявленных взаимосвязей была выше у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, по сравнению с паци-

ентами с ХГП без общесоматической патологии.

Таблица 3

Значение уровня биомаркеров воспаления у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни

Биомаркеры воспаления	Соматически здоровые лица с интактным пародонтом, *n*=40	Пациенты с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, *n*=50		
		Легкой степени *n*=12	Средней степени *n*=25	Тяжелой степени *n*=13
TGFβ-1, нг/мл	25 [18; 38]	37 [23; 68] p_1*, p_4=0,003	61 [57; 81] p_1*, p_2*, p_4*	83 [75; 115] p_1*, p_2*, p_3*, p_4=0,003
LF, пг/мл	42,2 [39,2; 55,7]	96,3 [84,3; 139,1] p_1*, p_4*	141,2 [128,4; 153,5] p_1*, p_2*, p_4*	163,4 [133; 187,2] p_1*, p_2*, p_3=0,021 p_4*
IL-8, пг/мл	8 [7,7; 9,2]	31,1 [25,6; 69,3] p_1*, p_4*	67,3 [48,2; 116] p_1*, p_2*, p_4*	96,2 [75,4; 131,1] p_1*, p_2*, p_3*, p_4=0,001
CRP, мкг/мл	0,8 [0,4; 2,4]	12,7 [5,2; 25,3] p_1*, p_4*	26,5 [18,4; 43,6] p_1*, p_2*, p_4*	42,5 [29,1 54,3] p_1*, p_2*, p_3*, p_4*

Примечание: * – p<0,001, p_1 – с соматически здоровыми лицами с интактным пародонтом; p_2 – с пациентами с ХГП легкой степени; p_3 – с пациентами с ХГП средней степени; p_4 – с пациентами с ХГП без общесоматической патологии соответствующей степени

Таблица 4

Результаты парной корреляции между значением показателей стоматологических индексов и уровнем биомаркеров воспаления у пациентов с ХГП

Показатель	*PMA* (%)	*PI* (ед)	*Muhlemann* (ед)	*OHI-s* (ед)
TGFβ-1, нг/мл	r_1=0,37; p=0,012 r_2=0,68; p<0,001	r_1=0,34; p=0,04 r_2=0,55; p<0,001	r_1=0,35; p=0,022 r_2=0,63; p<0,001	r_1=0,31; p=0,028 r_2=0,54; p<0,001
LF, пг/мл	r_1=0,46; p<0,001 r_2=0,59; p<0,001	r_1=0,51; p<0,001 r_2=0,64; p<0,001	r_1=0,48; p<0,001 r_2=0,55; p<0,001	r_1=0,42; p=0,001 r_2=0,53; p<0,001
IL-8, пг/мл	r_1=0,54; p<0,001 r_2=0,69; p<0,001	r_1=0,56; p<0,001 r_2=0,73; p<0,001	r_1=0,46; p<0,001 r_2=0,62; p<0,001	r_1=0,41; p=0,002 r_2=0,54; p<0,001
CRP, мкг/мл	r_1=0,57; p<0,001 r_2=0,79; p<0,001	r_1=0,52; p<0,001 r_2=0,81; p<0,001	r_1=0,45; p<0,001 r_2=0,68; p<0,001	r_1=0,39; p=0,019 r_2=0,62; p<0,001

Примечание: r_1 – для пациентов с ХГП без общесоматической патологии; r_2 – для пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни

Заключение. Как у пациентов с ХГП без общесоматической патологии, так и у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни значение показателей стоматологических индексов (*PMA, PI, Muhlemann* и *OHI-s*) и значение уровня биомаркеров воспаления (*TGFβ-1, LF, IL-8* и *CRP*) было статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц с интактным пародонтом и статистически значимо выше среди пациентов с более тяжелой степенью ХГП по сравнению ч пациентами с более легкой степенью ХГП. При межгрупповом сравнении выявлено, что более выраженные изменения значения стоматологических индексов и более высокое значение уровня биомаркеров воспаления было у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, чем у пациентов с ХГП без общесоматической патологии. Также между значением показателей стоматологических индексов и уровнем биомаркеров воспаления у всех пациентов с ХГП было выявлено наличие статистически значимых, положительных корреляционных связей. Сила данных взаимосвязей была большей силы у пациентов с ХГП на фоне бронхоэктатической болезни, чем у пациентов с ХГП без общесоматической патологии.

Таким образом, полученные в исследовании данные свидетельствуют о возможности использования уровня биомаркеров воспаления – *TGFβ-1, LF, IL-8 и CRP* в качестве прогностических маркеров прогрессирования ХГП, как у пациентов без общесоматической патологии, так и на фоне бронхоэктатической болезни. Также по результатам проведенного исследования установлено, что наличие коморбидной патологии у пациентов с ХГП в виде бронхоэктатической болезни может оказывать влияние на выраженность клинических проявлений и интенсивность воспалительного процесса, что, безусловно, необходимо учитывать при введении и лечении пациентов.

Литература / References

1. Волков Е. А., Малявин А. Г., Чеснокова В. Ю. Влияние пародонтита на тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких // Доктор.Ру. 2014. № 2 (90). С. 33–39 / Volkov EA, Malyavin AG, CHesnokova VYU. Vliyanie parodontita na tyazhest' techeniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [How Periodontitis Influences Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. Doktor.Ru. 2014;2(90):33-9. Russian.

2. Исамулаева А.З., Данилина Т.Ф., Башкина О.А., Сергиенко Д.Ф. Стоматологический статус и показатели цитокинового спектра в секрете полости рта у детей с бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, № 4. С. 33–37 / Isamulaeva AZ, Danilina TF, Bashkina OA, Sergienko DF. Stomatologicheskiy status i pokazateli tsitokinovogo spektra v sekrete polosti rta u detey s bronkhial'noy astmoy [Stomatologic status and data of cytokine spectrum in the oral cavity secret in children with bronchial asthma]. Astrakhan Medical Journal. 2010;5(4):33-7. Russian.

3. Леонтьева Е.Ю., Т.Ю. Быковская, А.В. Молчанова. Коморбидность стоматологической патологии // Главный врач. 2017. № 55. С. 22–24 / Leont'yeva EYU, Bykovskaya TYU, Molchanova AV. Komorbidnost' stomatologicheskoy patologii [Comorbidity of oral pathology]. Glavnyy vrach. 2017;55:22-4. Russian.

4. Нагаева М.О., Мирошниченко В.В. Роль морфоконституциональных факторов и системной патологии в развитии стоматологических заболеваний // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 1. С. 160–165 / Nagayeva MO, Miroshnichenko VV. Rol' morfokonstitutsional'nykh faktorov i sistemnoy patologii v razvitii

stomatologicheskikh zabolevaniy [The role of morpho-constitutional factors and systemic pathology in the development of dental diseases]. Medical Science and Education of the Urals. 2017;18(1):160-5. Russian.

5. Саркисов К.А., Полунина О.С., Брагин Е.А., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Состояние базального кровотока у больных хроническим пародонтитом на фоне бронхиальной астмы // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5, № 3. С. 100–102 / Sarkisov KA, Polunina OS, Bragin EA, Voronina LP, Nurzhanova IV. Sostoyaniye bazal'nogo krovotoka u bol'nykh khronicheskim parodontitom na fone bronkhial'noy astmy [The condition of basal blood stream in patients with chronic parodontitis on the phone of bronchial asthma]. Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal. 2010;5(3):100-2. Russian.

6. Синкопальников А.И. ХОБЛ и бронхоэктазы // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 30. 16–22 / Sinkopal'nikov AI. KhOBL i bronkhoektazy [COPD and Bronchiectasis]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2017;30:16-22. Russian.

7. Субанова А.А. Особенности эпидемиологии и патогенеза заболеваний пародонта (обзор литературы) // Вестник КРСУ. 2015. Т. 15, № 7. С. 152–155 / Subanova AA. Osobennosti epidemiologii i patogeneza zabolevaniy parodonta (obzor literatury) [Etiology and pathogenesis features of inflammatory periodontal diseases (Review)]. Bulletin of KRSU. 2015;15(7):152-5. Russian.

8. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease // Periodontol 2000. 2014. Vol. 64, № 1. P. 57–80 / Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2014;64(1):57-80.

9. Hasturk H., Kantarci A. Activation and Resolution of Periodontal Inflammation and Its Systemic Impact // Periodontol 2000. 2015. Vol. 69, № 1. P. 255–273 / Hasturk H, Kantarci A. Activation and Resolution of Periodontal Inflammation and Its Systemic Impact. Periodontol. 2000. 2015;69(1):255-73.

10. Hobbins S., Chapple I.L., Sapey E., Stockley R.A. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017. № 12. P. 1339–1349 / Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors?. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1339-49.

11. Prathypaty S.K., Akula M., Darapla A., Dhulipala M., Vedula C. Prevalence of different forms of periodontitis in patients visiting Government Dental College and Hospital, Hyderabad, since lastdecade: A retrospective study // J Indian Soc Periodontol. 2019. Vol. 23, № 4. P. 367–370 / Prathypaty SK, Akula M, Darapla A, Dhulipala M, Vedula C. Prevalence of different forms of periodontitis in patients visiting Government Dental College and Hospital, Hyderabad, since lastdecade: A retrospective study. J Indian Soc Periodontol. 2019;23(4):367-70.

12. Rastogi T., Chowdhary Z., Krishna M.K., Mehrotra S., Mohan R. Prevalence of periodontitis in patients with pulmonary disease: A cross-sectional survey in the industrial district of India // J Indian Soc Periodontol. 2019. Vol. 23, № 3. P. 269–274 / Rastogi T, Chowdhary Z, Krishna MK, Mehrotra S, Mohan R. Prevalence of periodontitis in patients with pulmonary disease: A cross-sectional survey in the industrial district of India. J Indian Soc Periodontol. 2019;23(3):269-74.

Библиографическая ссылка:
Саркисов А.К., Зеленский В.А., Полунина Е.А., Саркисов К.А. Биомаркеры воспаления при хроническом генерализованном пародонтите на фоне бронхоэктатической болезни // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 10–14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547.

Bibliographic reference:
Sarkisov AK, Zelenskiy VA, Polunina EA, Sarkisov KA. Biomarkery vospaleniya pri khronicheskom generalizovannom parodontite na fone bronkhoektaticheskoy bolezni [Inflammatory biomarkers in chronic generalized periodontis on background of bronchoectatic disease]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:10-14. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16547. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 15–20
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 15–20

УДК: 616-008.1 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16543

АНАЛИЗ НЕИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА СО СТЕНОЗОМ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА
(обзор литературы)

Е.Н. ЩУРОВА*, С.В. ЛЮЛИН*, В.В. ДЮЛЬДИН*, Н.С. ГВОЗДЕВ*, У.Р. ХУШМУРОДОВ**, С.А. АЛЕКСЕЕВ*

**Федеральное Государственное Бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, ул. М. Ульяновой, д. 6, г. Курган, 640014, Россия, тел.: 8(3522) 45-47-47, факс: 8 (3522) 45-40-60, e-mail: office@rncvto.ru.*
***Многопрофильный лечебно-диагностический центр «Перфект-Диагностик», ул. Навоий Шох, д. 26-А, г. Самарканд, 100011, Узбекистан, тел.: (0366) 210-0041, факс: (0366) 210-0043, e-mail: perfect-diagnostic@mail.ru*

Аннотация. ***Цель работы*** – анализ различных способов неинструментальной оценки функциональных результатов хирургического лечения (шкал, анкет, опросников), используемых в настоящее время у больных пожилого возраста со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника. Результаты анализа литературы показали, что в настоящее время, при оценке функционального состояния пожилых больных со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника до и после хирургического лечения используют как специфические (швейцарский опросник для стеноза позвоночного канала, оксфордская оценка хромоты, анкета оценки нейрогенной хромоты) предназначенные, в основном, для оценки нейрогенной перемежающейся хромоты и функциональности пациентов, так и неспецифические шкалы, анкеты, опросники, которые оценивают боль в спине (*VAS*), недееспособности (*ODI*), качества жизни (*EQ-5D*), здоровья (*SF*-36) и др. Каждый способ оценки имеет достоинства и недостатки. Однако ни один из критериев оценки не охватывает адекватно все функциональные области у больных со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника. Следовательно, по-прежнему, комбинация различных шкал может быть необходима для адекватной оценки состояния пациента. В различных научных публикациях, неоднократно акцентируется внимание на необходимости разработки единого объективного способа оценки результата, охватывающего все функциональные области и включающего мониторинг состояния пациента после лечения.

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника, оценка функциональное состояние, шкалы, анкеты, опросники, пожилой возраст.

ANALISIS OF NON-INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH THE LUMBAR SPINAL STENOSIS
(review of the literature)

E.N. SHCHUROVA*, S.V. LIULIN*, V.V. DIULDIN*, N.S. GVOZDEV*, U.R. KHUSHMURODOV**, S.A. ALEKSEEV*

**FSBI Russian Ilizarov Scientific Centre "Restorative Traumatology and Orthopaedics" of the RF Ministry of Health, Kurgan, Russian Federation, M Ulyanov Str., 6, Kurgan, 640016, Russia, tel.: 8(3522) 45-47-47, Fax 8 (3522) 45-40-60, e-mail: office@rncvto.ru*
***"Perfect-Diagnostic" Multidisciplinary Treatment and Diagnostic Centre, Navoi shoch Str., 26-A, Samarkand, 100011, Uzbekistan, tel.: (0366) 210-0041, Fax: (0366) 210-0043, e-mail: perfect-diagnostic@mail.ru*

Abstract. The purpose of the work consisted in analyzing various ways of non-instrumental assessment of the functional results of surgical treatment (scales, questionnaires) used at present in elderly patients with the lumbar spinal stenosis. Analysis of the literature showed that at present, when assessing the functional state of elderly patients with spinal stenosis of the lumbar spine before and after surgical treatment, specific and non-specific assessment scales are used. Specific scales are the Swiss questionnaire for spinal stenosis, the Oxford claudication assessment, the neurogenic claudication assessment questionnaire, which are mainly intended for assessing neurogenic intermittent claudication and patient functionality. Non-specific scales, questionnaires, questionnaires evaluate back pain (VAS), disability (ODI), quality of life (EQ-5D), health (SF-36), etc. Each way of assessment has its own advantages and disadvantages. However, none of the assessment criteria adequately covers all the functional areas in the patients with the lumbar spinal stenosis. Therefore, as before, a combination of different scales may be necessary for adequate assessment of the patient's condition. In various scientific publications, attention is repeatedly focused on the need of developing a unified objective way of assessing the result that can cover all the functional areas and includes monitoring the patient's condition after treatment.

Keywords: lumbar spinal stenosis, assessment, functional condition, scales, questionnaires, elederly age.

Введение. В настоящее время, продолжает расти доля лиц пожилого возраста и соответственно распространенность дегенеративных заболеваний позвоночника [18,30]. У 40% взрослых людей старше 60 лет регистрируется стеноз позвоночного канала поясничного отдела [21,33], и его встречаемость увеличивается с возрастом [7]. *Стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника* (СПКПО) представляет собой сложный клинический синдром, развивающийся в результате дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника [16]. Неврологические симптомы, возникающие вследствие стеноза позвоночного канала у пожилых пациентов могут привести к потере функции и связанной с этим неспособности выполнять основные действия в повседневной жизни [17]. Наиболее преобладающим сим-

птомом в анамнезе данного заболевания является ограниченная пешеходная дистанция, называемая нейрогенной перемежающейся хромотой, которая обычно описывается как боль в нижних конечностях и/или спине, усиливающаяся при ходьбе и поясничном разгибании, и уменьшающаяся при сгибании в поясничной области [22]. Хирургическое вмешательство при стенозе позвоночного канала позволяет повысить качество жизни данных пациентов [1].

Симптоматический стеноз поясничного отдела позвоночника не может быть объяснен исключительно структурным сужением размеров канала [3,20]. Клинические и рентгенологические диагностические критерии поясничного стеноза значительно различаются [17]. Оценка результатов хирургического лечения стеноза позвоночного канала является сложной задачей. Различные шкалы, которые оценивают тяжесть симптомов и функциональную неспособность, были установлены для оценки эффективности лечения, а также состояния пациентов до и после лечения. Идеального критерия, отражающего все необходимые аспекты, не существует [4].

В настоящее время, в литературе, наблюдается неопределенность и расхождение в используемой методологии, а также непоследовательное принятие критериев оценки результатов лечения в различных исследованиях [1].

Цель исследования – анализ различных способов неинструментальной оценки функциональных результатов хирургического лечения (шкал, анкет, опросников) у больных пожилого возраста со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника.

Швейцарский опросник для стеноза позвоночного канала (Swiss Spinal Stenosis Questionnaire-SSS). Швейцарский опросник при стенозе позвоночного канала (*Swiss Spinal Stenosis Questionnaire-SSS*), также известный как «Швейцарский показатель позвоночного стеноза», «Бригамский вопросник по спинальному стенозу» и «Цюрихский вопросник по хромоте», специфичен для СПКПО и используется для дополнения существующих оценок инвалидизации и состояния здоровья [35]. Исследования различных авторов продемонстрировали его точность и надежность при измерении нейрогенной хромоты и способности ходить у пациентов с СПКПО [5,15,44]. Анкета швейцарского опросника была разработана *G. Stucki* с соавторами в 1995 году для рассмотрения симптомов и ограничений физической активности в течение последующего месяца после операции [35]. Она включает в себя двенадцать вопросов, связанных с двумя компонентами: первая шкала *SSS* предназначена для оценки тяжести симптомов, а вторая – для оценки функциональной инвалидности, вызванной стенозом позвоночного канала.

Различные исследования показали, что анкета *SSS* является надежным, чувствительным инструментом для пациентов с СПКПО [5,38]. В отличие от других шкал, шкала *SSS* специфична для СПКПО, и она была определена как «наилучшая и наиболее специфичная система оценки результатов лечения стеноза позвоночного канала» согласно рекомендациям Североамериканского общества спинальных хирургов [25]. Данная шкала фокусируется на нейроишемических симптомах, которые часто встречаются у пациентов с СПКПО. Эти типы вопросов отсутствуют в большинстве других шкал [1].

Однако данная шкала имеет и ряд ограничений. Используя анализ *Rasch,* шкала тяжести симптомов *SSS* не может функционировать как одномерная [9]. Создание одномерной шкалы потребовало бы исключения вопросов три и шесть, что привело бы к снижению ее надежности и информативности. Поэтому рекомендуется разделить шкалу тяжести симптомов на две отдельные подшкалы, которые будут касаться общей боли (вопросы 1-3) и нейроишемических симптомов (вопросы 4-7) [1,34]. И наоборот, шкала инвалидности *SSS* выступает в качестве одномерной шкалы в анализе *Rasch.* Тем не менее, вопрос 11 не является клинически значимым [9].

Квебекский вопросник по недееспособности при болях в спине (Quebec Back Pain Disability Questionnaire). Квебекский вопросник по недееспособности при болях в спине (*Quebec Back Pain Disability Questionnaire*) является инструментом для измерения боли и инвалидизации, вызванной болями в спине [24]. В вопроснике пациенты оценивают свои трудности с помощью ряда задач и перечисления видов деятельности. Пациенты оценивают каждое из 20 упражнений по шкале от 0 (совсем не сложно) до 5 (невозможно). Общий балл – сумма отдельных баллов по всем 20 пунктам, причем более высокий балл указывает на боль в спине и инвалидизацию [24]. Этот вопросник может использоваться и при других заболеваниях позвночника. Отсутствие специфичности для СПКПО может негативно влиять на воспроизводимость теста.

Индекс болевой инвалидизации (Pain Disability Index). Индекс болевой инвалидизации (*Pain Disability Index*) включает семь вопросов, используемых для измерения воспринимаемого пациентом уровня неспособности выполнять различные повседневные действия, такие как уход за собой, семейные обязанности и социальные действия. Оценка проводится с использованием визуальной аналоговой шкалы оценки боли (*Visual analogue scale – VAS*), в которой каждый из семи вопросов оценивается на основе степени инвалидизации от 0 до 10 с возможным общим баллом 70. Более высокий балл указывает на более выраженную неспособность, связанную с болью. Достоверность и надежность конструкции индекса были доказаны с помощью психометрического анализа [37].

Индекс инвалидизации Освестри (Oswestry Disability Index – ODI). Индекс инвалидизации Освестри (*Oswestry Disability Index – ODI*) был разработан Джоном О'Брайеном в 1976 году и является еще одним инструментом для оценки недееспособности, связан-

ной с болью в спине [13]. *ODI* – это стандартизированная анкета для самостоятельного определения функциональных ограничений во время повседневной деятельности, включающая 10 пунктов (интенсивность боли, личный уход, подъем, ходьба, сидение, стояние, сон, сексуальная жизнь, социальная жизнь и путешествия), связанных с функциональной неспособностью вызванной болью в повседневных ситуациях [1,10,13,23,26]. Сумма баллов представлена в процентах от 0 до 20% (минимальная инвалидизация) и от 81 до 100% (пациент прикован к постели).

ODI является одной из наиболее часто используемых анкет оперирующими хирургами, и в литературе она представлена в большом количестве исследований. Благодаря широкому использованию *ODI* является достоверным и воспроизводимым показателем инвалидизации, связанной с болями в спине.

Однако шкала *ODI* не учитывает нейроишемические симптомы, с которыми сталкиваются пациенты с СПКПО, что делает ее применение у пациентов с такими симптомами ограниченным [44].

Существует четыре версии *ODI*, каждая из которых имеет свои критерии [19]. Одним из основных преимуществ этой шкалы является то, что она может быть легко переведена на любой язык и, за исключением нескольких вопросов, может быть реализована в различных культурах.

Известно, что *ODI* является предпочтительной для пациентов с тяжелыми расстройствами. Тем не менее, этот факт может привести к неправильной оценке результатов [14]. Другая проблема, связанная с *ODI* – это временной аспект использования данной шкалы. Вопросы в *ODI* построены таким образом, чтобы получить ответ о функционировании «на данный момент». Хотя хорошо известно, что у пациентов с СПКПО возможно изменение симптомов во времени. Таким образом, возможно упущение важных проблем, с которыми пациент сталкивался раньше. Этот аспект влияет на надежность теста [14,31].

Несмотря на то, что *ODI* учитывает расстояние ходьбы, пройденное пациентом, более специфические нарушения, такие как проблемы с личной гигиеной, нарушение равновесия, нарушение осанки, снижение скорости ходьбы могут быть упущены [4]. Это подчеркивает важность дополнительных объективных критериев оценки результатов [39].

Краткий опросник здоровья (Short-Form Health Survey-SF-36). Краткое исследование состояния здоровья (*Short-Form Health Survey-SF*-36), состоящее из 36 пунктов, представляет собой инструмент, разработанный для оценки общего состояния здоровья и инвалидизации пациентов с СПКПО. Он состоит из 36 пунктов, каждый из которых относится к одной из следующих шкал: общее состояние здоровья, физическое функционирование, социальное функционирование, ограничение ролей (физическое ограничение, ограничение ролей), эмоциональное, психическое здоровье, усталость, боль и сравнительный анализ здоровья. Оценка по каждой шкале рассчитывается независимо с использованием алгоритмов, определенных авторами [40]. Как правило, каждая шкала напрямую преобразуется в шкалу от 0 до 100, причем более низкий балл указывает на более низкие возможности пациента. Недавно была опубликована более короткая версия *SF*-36 с уменьшением количества пунктов с 36 до 12, для тех, кто интересуется физическим и умственным аспектами исследования [1].

Оценка качества жизни (Euro Quality of Life-5D). Для оценки качество жизни больных с поясничным стенозом используется *опросник EuroQol-5D-3 L* (*EQ-5D-3 L*). *Euro Quality of Life-5D* (*EQ-5D*) состоит из описательной шкалы и *VAS* [12]. Описательная шкала охватывает пять аспектов: мобильность, обычные занятия, самообслуживание, беспокойство/депрессия и боль/дискомфорт. Каждый аспект содержит три варианта (без проблем, некоторые проблемы, серьезные проблемы). В разделе *VAS* пациента просят оценить здоровье по вертикальной визуальной шкале с параметрами, варьирующимися от «наихудшего состояния здоровья» до «наилучшего состояния здоровья» [11,28].

Одним из основных преимуществ этой шкалы является то, что она позволяет оценить как экономический, так и клинический статус пациента. Таким образом, она дает врачу хорошую оценку клинического состояния пациента и экономической эффективности используемого метода лечения [12]. Более того, показатели *EQ-5D* хорошо коррелируют с широко используемым показателем *ODI* [29]. Интересно, что шкала *EQ-5D* включает аспект «тревожность/депрессия», которого нет в других шкалах, и который очень важен при оценке пациентов с СПКПО как до, так и после операции. Однако, как и в случае с другими шкалами, *EQ-5D* не обладает специфичностью. Эту шкалу можно использовать при некоторых других состояниях и заболеваниях позвоночника и других областей организма. Отсутствие специфичности условия и сферы применения вопросника, может искажать ответы на более общие вопросы о здоровье, тем самым влияя на воспроизводимость теста [29].

Оксфордская оценка хромоты (Oxford Claudication Score – OCS). Оксфордская оценка хромоты (*Oxford Claudication Score – OCS*) включает 10 вопросов, охватывающих три области: боль (вопросы 1-4), ишемия (вопросы 5-7) и физические симптомы (вопросы 8-10). Каждый вопрос оценивается в диапазоне от 0 до 5, причем более высокие баллы коррелируют с наибольшей неспособностью пациента [27]. Общая оценка выражается в процентах от максимально возможной оценки. Как и *SSS, OCS* включает в себя вопросы, связанные с симптомами, возникшими в последнем месяце перед лечением. Основным преимуществом *OCS* является ее специфичность к СПКПО, особенно с точки зрения боли и трудностях при ходьбе [1,27,31].

Анкета оценки нейрогенной хромоты (Neurogenic Claudication Outcome Score – NCOS). Анкета оценки

нейрогенной хромоты (*NCOS*) также является специфическим показателем функциональности у пациентов с нейрогенной хромотой. Данная шкала была разработана *B.K. Weiner* и *R.D. Fraser* для измерения нейрогенной хромоты [41,43]. Она также используется в качестве критерия оценки функциональности у пациентов с СПКПО. Данный способ представляет собой простую и лаконичную анкету для самостоятельного выбора результатов, специально разработанную для оценки функциональности у пациентов с нейрогенной хромотой [6,42,43]. Он состоит из 8 вопросов (16 пунктов), а оценка в диапазоне от 0 до 100 рассчитывается путем сложения всех 16 пунктов. Более высокие оценки указывают на более высокий уровень функциональности с лучшим состоянием здоровья.

В нескольких исследованиях *NCOS* использовалось в качестве показателя функциональности у пациентов со стенозом поясничного отдела позвоночника. Было показано, что *NCOS* и *ODI* имеют высокую степень корреляции при оценке недееспособности данной категории пациентов [5,6,36].

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)*, Visual analogue scale (VAS)* – это психометрическая шкала ответов для субъективных характеристик или установок, которые не могут быть непосредственно измерены [2,32]. Она обычно используется для оценки боли у пациентов с СПКПО. Пациенты оценивают свой уровень боли, указывая положение вдоль непрерывной линии между двумя конечными точками, где один конец указывает «нет боли», а другой – «наихудшая возможная боль». Также может применяться числовая система, в которой 1 будет означать «нет боли», а 10 – «наихудшая возможная боль». Было показано, что *VAS* является очень чувствительным и воспроизводимым тестом [2]. Однако он остается субъективным показателем измерения и не имеет специфичности для СПКПО. *VAS* широко применяется в исследованиях при других различных патологиях [2,8]. Тем не менее, *VAS* по-прежнему широко используется среди хирургов, имеющих дело с пациентами СПКПО для оценки тяжести боли и вмешательства соответственно.

Заключение. Таким образом, в настоящее время, при оценке функционального состояния пожилых больных со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника до и после хирургического лечения используют как специфические (*SSS, OCS, NCOS*) предназначенные, в основном, для оценки нейрогенной перемежающейся хромоты и функциональности пациентов, так и неспецифические шкалы, анкеты, опросники, которые оценивают боль в спине (*VAS*), недееспособности (*ODI*), качества жизни (*EQ-5D*), здоровья (*SF*-36) и др. Каждый способ оценки имеет достоинства и недостатки. Однако ни один из критериев оценки не охватывает адекватно все функциональные области у пожилых пациентов со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника. Следовательно, по-прежнему, комбинация различных шкал может быть необходима для адекватной оценки состояния пациента (боль, инвалидность и качество жизни) [1]. В литературе, неоднократно акцентируют внимание на необходимости разработки единого объективного способа оценки результата, охватывающего все функциональные области и включающего мониторинг состояния пациента после лечения [1,7].

Литература / References

1. Abou-Al-Shaar H., Adogwa O., Mehta A.I. Lumbar Spinal Stenosis: Objective Measurement Scales and Ambulatory Status //Asian Spine J. 2018. Vol.12, № 4. P. 765–774. DOI: 10.31616/asj.2018.12.4.765 / Abou-Al-Shaar H, Adogwa O, Mehta AI Lumbar Spinal Stenosis: Objective Measurement Scales and Ambulatory Status.Asian Spine J. 2018;12(4):765-74. DOI: 10.31616/asj.2018.12.4.765.

2. Adamchic I., Langguth B., Hauptmann C., Tass P.A. Psychometric evaluation of visual analog scale for the assessment of chronic tinnitus // Am J Audiol. 2012. № 21. P. 215–225. DOI: 10.1044/1059-0889(2012/12-0010) / Adamchic I, Langguth B, Hauptmann C, Tass PA. Psychometric evaluation of visual analog scale for the assessment of chronic tinnitus. Am J Audiol. 2012;21:215-25. DOI: 10.1044/1059-0889(2012/12-0010).

3. Amundsen T., Weber H., Lilleas F., Nordal H.J., Abdelnoor M., Magnaes B. Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiologic features // Spine. 1995. № 20. P. 1178–1186 / Amundsen T, Weber H, Lilleas F, Nordal HJ, Abdelnoor M, Magnaes B. Lumbar spinal stenosis. Clinical and radiologic features. Spine. 1995;20:1178–1186.

4. Austevoll I.M., Gjestad R., Grotle M., Solberg T., Brox J.I., Hermansen E., Rekeland F., Indrekvam K., Storheim K., Hellum C. Follow-up score, change score or percentage change score for determining clinical important outcome following surgery? An observational study from the Norwegian registry for Spine surgery evaluating patient reported outcome measures in lumbar spinal stenosis and lumbar degenerative spondylolisthesis // BMC Musculoskelet Disord. 2019. Vol. 20, № 1. P. 31. DOI:10.1186/s12891-018-2386-y / Austevoll IM, Gjestad R, Grotle M, Solberg T, Brox JI, Hermansen E, Rekeland F, Indrekvam K, Storheim K, Hellum C. Follow-up score, change score or percentage change score for determining clinical important outcome following surgery? An observational study from the Norwegian registry for Spine surgery evaluating patient reported outcome measures in lumbar spinal stenosis and lumbar degenerative spondylolisthesis. BMC Musculoskelet Disord. 2019;20(1):31. DOI:10.1186/s12891-018-2386-y.

5. Azimi P., Mohammadi H.R., Montazeri A. An outcome measure of functionality in patients with lumber spinal stenosis: a validation study of the Iranian version of Neurogenic Claudication Outcome Score (NCOS) // BMC Neurol. 2012. №12. P. 101 / Azimi P, Mohammadi HR, Montazeri A. An outcome measure of functionality in patients with lumber spinal stenosis: a validation study of the Iranian version of Neurogenic Claudication Outcome Score (NCOS). BMC Neurol. 2012;12:101.

6. Azimi P. Comparing CoMI and RMDQ-24, nCoS, oDI, JoA and SSS Questionnaires in Patients with Lumbar Spinal Stenosis // World Spinal Column J. 2012. № 3. P. 87–90 / Azimi . Comparing CoMI and RMDQ-24, nCoS, oDI, JoA and SSS Questionnaires in Patients with Lumbar Spinal Stenosis. World Spinal Column J. 2012;3:87-90.

7. Bagley C., MacAllister M., Dosselman L., Moreno J., Aoun S.G., El Ahmadieh T.Y. Current concepts and recent advances in understanding and managing lumbar spine stenosis [version 1; peer review: 3 approved] // F1000Research. 2019. № 8 (F1000 Faculty Rev). P. 137 / Bagley C, MacAllister M, Dosselman L, Moreno J, Aoun SG, El Ahmadieh TY. Current concepts and recent advances in understanding and managing lumbar spine stenosis [version 1; peer review: 3 approved]. F1000Research. 2019;8(F1000 Faculty Rev):137.

8. Bourdel N., Alves J., Pickering G., Ramilo I., Roman H., Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? // Hum Reprod Update. 2015. № 21 (1). P. 136–152. DOI: 10.1093/humupd/dmu046 / Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometrio-

sis pain assessment: how to choose a scale? Hum Reprod Update. 2015;21(1):136-52. DOI: 10.1093/humupd/dmu046.

9. Comer C.M., Conaghan P.G., Tennant A. Internal construct validity of the Swiss Spinal Stenosis questionnaire: Rasch analysis of a disease-specific outcome measure for lumbar spinal stenosis // Spine 2011. Vol. 36, iss. 23. P.1969–1976. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181fc9daf / Comer CM, Conaghan PG, Tennant A. Internal construct validity of the Swiss Spinal Stenosis questionnaire: Rasch analysis of a disease-specific outcome measure for lumbar spinal stenosis. Spine. 2011;36(23):1969-76. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181 fc9daf.

10. Conrad B.P., Shokat M.S., Abbasi A.Z., Vincent H.K., Seay A., Kennedy D.J. Associations of self-report measures with gait, range of motion and proprioception in patients with lumbar spinal stenosis // Gait Posture. 2013. Vol. 38, iss. 4. P. 987–992. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2013.05.010 / Conrad BP, Shokat MS, Abbasi AZ, Vincent HK, Seay A, Kennedy DJ. Associations of self-report measures with gait, range of motion and proprioception in patients with lumbar spinal stenosis. Gait Posture. 2013;38(4):987-92. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2013. 05.010.

11. Coons S.J., Rao S., Keininger D.L., Hays R.D. A comparative review of generic quality-of-life instruments // Pharmacoeconomics. 2000. Vol. 17, № 1. P.13–35 / Coons SJ, Rao S, Keininger DL, Hays RD. A comparative review of generic quality-of-life instruments. Pharmacoeconomics. 2000;17(1): 13-35.

12. EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life // Health Policy. 1990. Vol.16, № 3. P. 199–208 / EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199-208.

13. Fairbank J.C., Couper J., Davies J.B., O'Brien J.P. The Oswestry low back pain disability questionnaire // Physiotherapy. 1980. Vol. 66, № 8. P. 271–273 / Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy. 1980;66(8):271-3.

14. Fairbank J.C., Pynsent P.B. The Oswestry Disability Index // Spine. 2000. Vol. 25, № 22. P. 2940–2952. DOI: 10.1097/00007632-200011150-00017 / Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine. 2000;25(22):2940-52. DOI: 10.1097/00007632-200011150-00017.

15. Fokter S.K., Yerby S.A. Patient-based outcomes for the operative treatment of degenerative lumbar spinal stenosis // Eur Spine J. 2006. Vol. 15, № 11. P. 1661–1669. DOI: 10.1007/s00586-005-0033-4 / Fokter SK, Yerby SA. Patient-based outcomes for the operative treatment of degenerative lumbar spinal stenosis. Eur Spine J. 2006;15(11):1661-9. DOI:10.1007/s00586-005-0033-4.

16. Genevay S., Atlas S.J., Katz J.N. Variation in eligibility criteria from studies of radiculopathy due to a herniated disc and of neurogenic claudication due to lumbar spinal stenosis: a structured literature review // Spine. 2010. Vol. 35, № 7. P. 803–811. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181bc9454 / Genevay S, Atlas SJ, Katz JN. Variation in eligibility criteria from studies of radiculopathy due to a herniated disc and of neurogenic claudication due to lumbar spinal stenosis: a structured literature review. Spine. 2010;35(7):803-11. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bc9454.

17. Grelat M., Gouteron A., Casillas J.M., Orliac B., Beaurain J., Fournel I., Laroche D. Walking Speed as an Alternative Measure of Functional Status in Patients with Lumbar Spinal Stenosis // World Neurosurg. 2019. № 122. P. e591-e597. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.10.109 / Grelat M, Gouteron A, Casillas JM, Orliac B, Beaurain J, Fournel I, Laroche D. Walking Speed as an Alternative Measure of Functional Status in Patients with Lumbar Spinal Stenosis. World Neurosurg. 2019;122:e591-7. DOI: 10.1016/j.wneu.2018. 10.109.

18. Hicks G.E., Morone N., Weiner D.K. Degenerative lumbar disc and facet disease in older adults: prevalence and clinical correlates // Spine. 2009. vol.34. № 12. P. 1301–1306. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181a18263 / Hicks GE, Morone N, Weiner DK. Degenerative lumbar disc and facet disease in older adults: prevalence and clinical correlates. Spine. 2009;34(12):1301-6. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181a18263.

19. Hudson-Cook N., Tomes-Nicholson K., Breen A. A revised Oswestry disability questionnaire. In: Roland M, Jenner JR, editors. Back pain: new approaches to rehabilitation and education. Manchester: Manchester University Press, 1989. P. 187–204 / Hudson-Cook N, Tomes-Nicholson K, Breen A. A revised Oswestry disability questionnaire. In: Roland M, Jenner JR, editors. Back pain: new approaches to rehabilitation and education. Manchester: Manchester University Press; 1989.

20. Jonsson B., Annertz M., Sjoberg C., Stromqvist B. A prospective and consecutive study of surgically treated lumbar spinal stenosis. Part 1: clinical features related to radiographic findings // Spine. 1997. Vol. 22. P. 2932–2937 / Jonsson B, Annertz M, Sjoberg C, Stromqvist B. A prospective and consecutive study of surgically treated lumbar spinal stenosis. Part 1: clinical features related to radiographic findings. Spine. 1997;22:2932-7.

21. Kalichman L., Cole R., Kim D.H., Li L., Suri P., Guermazi A., Hunter D.J. Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study // Spine J. 2009. № 9. P. 545–550. DOI: 10.1016/j.spinee.2009.03.005 / Kalichman L, Cole R, Kim DH, Li L, Suri P, Guermazi A, Hunter DJ. Spinal stenosis prevalence and association with symptoms: the Framingham Study. Spine J. 2009;9:545-50. DOI: 10.1016/j.spinee.2009.03.005.

22. Katz J.N., Harris M.B. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis // N Engl J Med. 2008. Vol. 358, № 8. P. 818–825. DOI: 10.1056/NEJMcp0708097 / Katz JN, Harris MB. Clinical practice. Lumbar spinal stenosis. N Engl J Med. 2008;358(8):818-25. DOI: 10.1056/NEJMcp0708097.

23. Katz J.N., Lipson S.J., Chang L.C., Levine S.A., Fossel A.H., Liang M.H. Seven- to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis // Spine.1996. № 21. P. 92–98 / Katz JN, Lipson SJ, Chang LC, Levine SA, Fossel AH, Liang MH. Seven- to 10-year outcome of decompressive surgery for degenerative lumbar spinal stenosis. Spine.1996;21:92-8.

24. Kopec J.A., Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Abenhaim L., Wood-Dauphinee S., Lamping D.L., Williams J.I. The Quebec Back Pain Disability Scale: measurement properties // Spine. 1995. Vol. 20, № 3. P. 341–352. DOI: 10.1097/00007632-199502000-00016 / Kopec JA, Esdaile JM, Abrahamowicz M, Abenhaim L, Wood-Dauphinee S, Lamping DL, Williams JI. The Quebec Back Pain Disability Scale: measurement properties. Spine.1995;20(3):341-52. DOI: 10.1097/00007632-199502000-00016.

25. Kreiner D.S., Shaffer W.O., Baisden J.L., Gilbert T.J., Summers J.T., Toton J.F., Hwang S.W., Mendel R.C., Reitman C.A. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update) // Spine J. 2013. Vol. 13, № 7. P. 734–743. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.11.059 / Kreiner DS, Shaffer WO, Baisden JL, Gilbert TJ, Summers JT, Toton JF, Hwang SW, Mendel RC, Reitman CA. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of degenerative lumbar spinal stenosis (update). Spine J. 2013;13(7):734-43. DOI: 10.1016/j.spinee.2012.11.059.

26. Loske S., Nüesch C., Byrnes K.S., Fiebig O., Schären S., Mündermann A., Netzer C. Decompression surgery improves gait quality in patients with symptomatic lumbar spinal stenosis // Spine J. 2018. Vol. 18, № 12. P. 2195–2204. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.04.016 / Loske S, Nüesch C, Byrnes KS, Fiebig O, Schären S, Mündermann A, Netzer C. Decompression surgery improves gait quality in patients with symptomatic lumbar spinal stenosis. Spine J. 2018;18(12):2195-204. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.04.016.

27. Makan P., Fairbank J., Wanders L. Clinical assessment of lumbar spinal stenosis // J Bone Joint Surg [Br]. 1998. Vol. 30, iss. 2S. P.158 / Makan P, Fairbank J, Wanders L. Clinical assessment of lumbar spinal stenosis. J Bone Joint Surg [Br]. 1998;30(2S):158.

28. Marchand A.A., Suitner M., O'Shaughnessy J., Châtillon C.É., Cantin V., Descarreaux M. Effects of a prehabilitation program on patients' recovery following spinal stenosis surgery: study protocol for a randomized controlled trial // Trials. 2015. Vol. 16. P. 483. DOI: 10.1186/s13063-015-1009 / Marchand AA, Suitner M, O'Shaughnessy J, Châtillon CÉ, Cantin V, Descarreaux M. Effects of a prehabilitation program on patients' recovery following spinal stenosis surgery: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16:483. DOI: 10.1186/s13063-015-1009.

29. Mueller B., Carreon L.Y., Glassman S.D. Comparison of the EuroQOL-5D with the Oswestry Disability Index, back and leg pain scores in patients with degenerative lumbar spine pathology// Spine. 2013. Vol. 38, № 9. P. 757–761 / Mueller B, Carreon LY, Glassman SD. Comparison of the EuroQOL-5D with the Oswestry Disability Index, back and leg pain scores in patients with degenerative lumbar spine pathology. Spine. 2013;38(9):757-61.

30. Phan K., Rao P.J., Ball J.R., Mobbs R.J. Interspinous process spacers versus traditional decompression for lumbar spinal stenosis: systematic review and meta-analysis // J Spine Surg. 2016. Vol. 2, № 1. P. 31–40. DOI:10.21037/jss.2016.01.07 / Phan K, Rao PJ, Ball JR, Mobbs RJ. Interspinous process spacers versus traditional decompression for lumbar spinal stenosis: systematic review and meta-analysis. J Spine Surg. 2016;2(1):31-40. DOI:10.21037/jss.2016.01.07.

31. Pratt R.K., Fairbank J.C., Virr A. The reliability of the Shuttle Walking Test, the Swiss Spinal Stenosis Questionnaire, the Oxford Spinal Stenosis Score, and the Oswestry Disability Index in the assessment of patients with lumbar spinal stenosis // Spine. 2002. № 27. P. 84–91 / Pratt RK, Fairbank JC, Virr A. The reliability of the Shuttle Walking Test, the Swiss Spinal Stenosis Questionnaire, the Oxford Spinal Stenosis Score, and the Oswestry Disability Index in the assessment of patients with lumbar spinal stenosis. Spine. 2002;27:84-91.

32. Reips U.D., Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator // Behav Res Methods. 2008. Vol. 40. P. 699–704 / Reips UD, Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator. Behav Res Methods. 2008;40:699-704.

33. Sobottke R., Aghayev E., Roder C., Eysel P., Delank S.K., Zweig T. Predictors of surgical, general and follow-up complications in lumbar spinal stenosis relative to patient age as emerged from the Spine Tango Registry // Eur Spine J. 2012. Vol. 21, № 3. P. 411–417. DOI: 10.1007/s00586-011-2016-y / Sobottke R, Aghayev E, Roder C, Eysel P, Delank SK, Zweig T. Predictors of surgical, general and follow-up complications in lumbar spinal stenosis relative to patient age as emerged from the Spine Tango Registry. Eur Spine J. 2012;21(3):411-7. DOI: 10.1007/s00586-011-2016-y.

34. Stucki G., Daltroy L., Liang M.H., Lipson S.J., Fossel A.H., Katz J.N. Measurement properties of a self-administered outcome measure in lumbar spinal stenosis // Spine.1996. № 21. P. 796–803 / Stucki G, Daltroy L, Liang MH, Lipson SJ, Fossel AH, Katz JN. Measurement properties of a self-administered outcome measure in lumbar spinal stenosis. Spine.1996;21:796-803.

35. Stucki G., Liang M.H., Fossel A.H., Katz J.N. Relative responsiveness of condition-specific and generic health status measures in degenerative lumbar spinal stenosis // J Clin Epidemiol. 1995. № 48. P.1369–1378 / Stucki G, Liang MH, Fossel AH, Katz JN. Relative responsiveness of condition-specific and generic health status measures in degenerative lumbar spinal stenosis. J Clin Epidemiol. 1995;48:1369-78.

36. Suyasa I.K., Adiwardhana I.GK.S., Setiawan I.GN.Y. A comparison of neurogenic claudication outcome score and oswestry disability index in degenerative lumbar spinal canal stenosis post decompression, posterior stabilization and fusion // International Journal of Orthopaedics Sciences. 2018. Vol. 4, № 2. P. 409–411. DOI: https://doi.org/10.22271/ ortho.2018.v4.i2g.61 / Suyasa IK, Adiwardhana IGKS, Setiawan IGNY. A comparison of neurogenic claudication outcome score and oswestry disability index in degenerative lumbar spinal canal stenosis post decompression, posterior stabilization and fusion. International Journal of Orthopaedics Sciences. 2018;4(2):409-11. DOI: https://doi.org/10.22271/ortho. 2018.v4.i2g.61.

37. Tait R.C., Chibnall J.T., Krause S. The Pain Disability Index: psychometric properties // Pain 1990. № 40. P. 171–182 / Tait RC, Chibnall JT, Krause S. The Pain Disability Index: psychometric properties. Pain. 1990;40:171-82.

38. Tomkins C.C., Battie M.C., Hu R. Construct validity of the physical function scale of the Swiss Spinal Stenosis Questionnaire for the measurement of walking capacity // Spine. 2007. № 32. P. 1896–1901 / Tomkins CC, Battie MC, Hu R. Construct validity of the physical function scale of the Swiss Spinal Stenosis Questionnaire for the measurement of walking capacity. Spine. 2007;32:1896-901.

39. Toosizadeh N., Yen T.C., Howe C., Dohm M., Mohler J., Najafi B. Gait behaviors as an objective surgical outcome in low back disorders: a systematic review // Clin Biomech (Bristol Avon). 2015. Vol. 30, № 6. P. 528–536. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2015.04.005 / Toosizadeh N, Yen TC, Howe C, Dohm M, Mohler J, Najafi B. Gait behaviors as an objective surgical outcome in low back disorders: a systematic review. Clin Biomech (Bristol Avon). 2015;30(6):528-36. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2015.04.005.

40. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection // Med Care. 1992. № 30. P. 473–483 / Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473-83.

41. Weiner B.K., Fraser R.D., Peterson M. Spinous process osteotomies to facilitate lumbar decompressive surgery // Spine. 1999. № 24. P. 62–66 / Weiner BK, Fraser RD, Peterson M. Spinous process osteotomies to facilitate lumbar decompressive surgery. Spine. 1999;24:62-6.

42. Weiner B.K., Patel N.M., Walker M.A. Outcomes of decompression for lumbar spinal canal stenosis based upon preoperative radiographic severity // J Orthop Surg Res. 2007. № 2. P. 3. DOI: 10.1186/1749-799X-2-3 / Weiner BK, Patel NM, Walker MA. Outcomes of decompression for lumbar spinal canal stenosis based upon preoperative radiographic severity. J Orthop Surg Res. 2007;2:3. DOI: 10.1186/1749-799X-2-3

43. Weiner B.K., Walker M., Brower R.S., McCulloch J. Microdecompression for lumbar spinal canal stenosis // Spine. 1999. № 24. P. 2268–2272 / Weiner BK, Walker M, Brower RS, McCulloch J. Microdecompression for lumbar spinal canal stenosis. Spine. 1999;24:2268-72.

44. Zucherman J.F., Hsu K.Y., Hartjen C.A., Mehalic T.F., Implicito D.A., Martin M.J. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating the X STOP interspinous process decompression system for the treatment of neurogenic intermittent claudication: two-year follow-up results // Spine. 2005. Vol. 30, № 12. P.1351–1358. DOI: 10.1097/01.brs.0000166618.42749.d1 / Zucherman JF, Hsu KY, Hartjen CA, Mehalic TF, Implicito DA, Martin MJ. A multicenter, prospective, randomized trial evaluating the X STOP interspinous process decompression system for the treatment of neurogenic intermittent claudication: two-year follow-up results. Spine. 2005;30(12):1351-8. DOI: 10.1097/01.brs.0000166618. 42749.d1.

Библиографическая ссылка:
Щурова Е.Н., Люлин С.В., Дюльдин В.В., Гвоздев Н.С., Хушмуродов У.Р., Алексеев С.А. Анализ неинструментальной оценки функциональных результатов оперативного лечения больных пожилого возраста со стенозом позвоночного канала поясничного отдела позвоночника (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 15–20. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16543.

Bibliographic reference:
Shchurova EN, Liulin SV, Diuldin VV, Gvozdev NS, Khushmurodov UR, Alekseev SA. Analiz neinstrumental'noy otsenki funktsional'nykh rezul'tatov operativnogo lecheniya bol'nykh pozhilogo vozrasta so stenozom pozvonochnogo kanala poyasnichnogo otdela pozvonochnika (obzor literatury) [Analisis of non-instrumental assessment of the functional results of surgical treatment of elderly patients with the lumbar spinal stenosis (review of the literature)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:15-20. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16543. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 21–25
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 21–25

УДК: 616.351; 616-089.86 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16478

РОЛЬ УРОВНЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА В РАЗВИТИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ И ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Ш.О. ДАРБИШГАДЖИЕВ*, А.А. БАУЛИН*, Н.А. ИВАЧЕВА*, В.В. КАЛЕНТЬЕВ**, Н.В. БАУЛИНА*

*Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Стасова, д. 8А, г. Пенза, 440060, Россия, тел.: +7 (8412) 43-58-97, факс: +7 (8412) 96-45-44, e-mail: Sharip.x@mail.ru, giuv@sura.ru
**Областной онкологический диспансер Министерства здравоохранения Пензенской области, проспект Строителей, д. 37А, г. Пенза, 440071, Россия, e-mail: oncology@sura.ru

Аннотация. ***Цель исследования*** – улучшение результатов хирургического лечения рака прямой кишки. ***Материалы и методы исследования.*** Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения рака прямой кишки у 248 больных. В зависимости от уровня и способа формирования анастомоза пациенты разделены на 3 группы. У 63 больных первой группы сформирован толстокишечный анастомоз выше 9 см от зубчатой линии. У 116 больных второй группы – на расстоянии от 5 до 8 см. У 69 третьей группы – ниже 4 см от зубчатой линии. ***Результаты и их обсуждение.*** В 1-ой группе больных развития несостоятельности колоректального анастомоза не отмечено; у 6 (5,2%) пациентов 2-ой группы выявлено данное осложнение; в 3-ей – у 9 (13%) больных. ***Заключение.*** Развитие несостоятельности колоректального анастомоза зависит от уровня его формирования – чем ниже анастомоз, тем выше вероятность развития его несостоятельности. Так, при расположении анастомоза ниже 4см от зубчатой линии вероятность развития несостоятельности возрастает с 5,2% до 13%. При статистическом анализе также установлена взаимосвязь между развитием несостоятельности и уровнем формирования анастомоза $p<0,05$ (критерий согласия Пирсона=10,154; число степеней свободы $df=2$, $p=0,006$).

Ключевые слова: рак прямой кишки, толстокишечный анастомоз, несостоятельность, передняя резекция прямой кишки, факторы риска.

THE ROLE OF COLORECTAL ANASTOMOSIS LEVEL FORMATION IN ITS FAILURE AND WAYS TO IMPROVE THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF COLORECTAL CANCER

Sh.O. DARBISHGADJIEV*, A.A. BAULIN*, N.A. IVACHEVA*, V.V. KALENTEV**, N.V. BAULINA*

*Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education", Department of Surgery and Endoscopy named after Professor N.A. Baulin, Penza, Stasov Str., 8A, 440060, Russian Federation, Ph./fax (8412) 43-58-97/ (8412) 96-45-44, e-mail: Sharip.x@mail.ru, giuv@sura.ru.
**Regional Oncology Center, Ministry of Health of the Penza Region, Stroitelei Ave., 8A, Penza, 440071, Russian Federation, e-mail: oncology@sura.ru

Abstract. *Purpose:* to improve the results of surgical treatment of colorectal cancer. *Materials and methods:* a retrospective analysis of surgical treatment of colorectal cancer in 248 patients was carried out. Patients were divided into 3 groups depending on the level of anastomosis. In the 1st group (63 patients) colon anastomosis was formed above 9 cm from the dentate line. In the 2nd group (116 patients) was at a distance from 5 to 8 cm. In the 3rd group (69 patients) was at a level less than 4 cm from the dentate line. *Results:* In the 1st group colorectal anastomosis failure was not observed. In the 2nd group, anastomosis failure revealed in 6 cases (5,2%); in the 3rd group - in 9 cases (13%). *Conclusion:* colorectal anastomosis failure depends on anastomosis level formation. Probability of failure increases from 5.2% to 13% in cases of its formation lower than 4 centimeters from serrata line. The statistical analysis established the relationship between the development of insolvency and the level of anastomosis formation $p<0.05$ (Pearson approval criterion = 10.154; the number of degrees of freedom $df = 2$, $p = 0.006$).

Keywords: rectal cancer, large intestine anastomosis, anastomotic leakage, anterior rectal resection, risk factors.

Введение. Хирургическое лечение рака прямой кишки остается актуальным в связи с увеличивающимся удельным весом данной локализации опухоли в структуре злокачественных новообразований [5]. Предметом обсуждения в хирургическом лечении остаются низкорасположенные опухоли, на долю которых приходится 2/3 опухолей прямой кишки [1]. Расположение опухоли в среднем и нижнеампулярном отделах являлось наиболее сложным для хирурга с точки принятия решения о завершении операции.

Возникающие трудности обусловлены ограниченной зоной манипуляции в малом тазу и недостаточностью зрительного контроля зоны наложения анастомоза, что приводит к неудовлетворительным результатам хирургического лечения.

Сохраняющаяся высокая частота послеоперационных осложнений является дополнительным сдерживающим фактором восстановления естественного пассажа пищеварительного тракта. Подобные оперативные вмешательства нередко заканчиваются формированием постоянной одноствольной колостомы, что приводит к социальной дезадаптации больных, стойкой утрате трудоспособности и экономическим потерям для страны [4]. Прогрессом в лечении рака прямой кишки является разработка и внедрение в

клиническую практику циркулярных сшивающих аппаратов. Их применение позволило увеличить долю сфинктеросохраняющих вмешательств, при которых единственным противопоказанием служит переход опухолевого процесса на запирательный аппарат прямой кишки [3]. Неудовлетворительные функциональные результаты после выполнения пластики анального сфинктера при переходе опухолевой ткани на мышцы тазового дна, не позволяют их широко примененять [6]. В подобных случаях предпочтительным остаются вмешательства с полным удалением анального сфинктера и прямой кишки с последующим формированием одноствольной сигмостомы на передней брюшной стенке.

Дифференцированный подход в хирургическом лечении низкорасположенных опухолей прямой кишки в большинстве случаев позволяет проводить над- и интерсфинктерные резекции прямой кишки с первичным формированием анастомоза. При этом исследователи отмечают высокий риск развития *несостоятельности колоректального анастомоза* (НКРА) при расположении анастомоза на высоте менее 6 см от анокутанной линии [7,8,10], что неизбежно приводит к гнойно-септическим осложнениям и, как следствие, к повторным оперативным вмешательствам, нередко заканчивающимися формированием колостомы, без последующей перспективы восстановления кишечного пассажа [2].

При развитии несостоятельности толстокишечного анастомоза является установленным увеличение вероятности развития местного рецидива опухоли и ухудшение показателя выживаемости [9].

Цель исследования – улучшить результаты хирургического лечения больных раком прямой кишки путем определения прогностических факторов развития несостоятельности колоректального анастомоза и оптимизации тактики лечения.

Материалы и методы исследования. Работа выполнялась на кафедре хирургии и эндоскопии им. профессора Н.А. Баулина ПИУВ – филиала РМАНПО, клинической базой которого является Пензенский областной онкологический диспансер.

Материалом для клинического исследования послужило лечение 248 больных раком прямой кишки, оперированных в период с 2014 по 2016 гг. в отделении абдоминальной хирургии Пензенского областного онкологического диспансера.

Исследование представлено ретроспективным анализом истории болезней.

В зависимости от способа формирования толстокишечного анастомоза пациенты разделены на 2 группы: первая группа, где анастомоз осуществлен путем наложения двухрядного кишечного шва ручным способом – 119 (48,0%) и вторая группа, в которой использован циркулярный сшивающий аппарат – 129 (52%).

В зависимости от уровня формирования анастомоза пациенты рандомизированы на 3 группы в соответствии с применяемой в клинике классификацией резекций прямой кишки, предложенной В.Н. Ищенко (2003) [5].

Передняя резекция прямой кишки с формированием колоректального анастомоза выше 9 см от зубчатой линии выполнена 63 больным – 1-ая группа. Из них: 35 мужчин и 28 женщин в возрасте от 35 до 85 лет, медиана 63,5 года. У 37 (58,7%) пациентов анастомоз сформирован путем наложения двухрядного кишечного шва ручным способом и циркулярным сшивающим аппаратом – у 26 (41,3%) больных.

Во второй группе у 116 больных (62 мужчин и 54 женщин) в возрасте от 28 до 85 лет, средний возраст 64 года, выполнили низкую переднюю резекцию прямой кишки. Анастомоз формирован на 5-8 см от зубчатой линии: ручной применен у 55 (47,4%) больных, аппаратный – у 61 (52,6%) пациента.

В третьей группе ультранизкая передняя резекция прямой кишки с формированием толстокишечного анастомоза на расстоянии менее 4 см от зубчатой линии выполнена у 69 больных (31 мужчина и 38 женщин) в возрасте от 26 до 81 лет, медиана 63,2 года. Ручной двухрядный кишечный анастомоз наложен 42 пациентам (60,9%), аппаратный – 27 (39,1%).

При морфологической верификации у всех пациентов 1-ой группы и большинства оперированных больных 2-ой и 3-ей групп выявлена преимущественно злокачественная эпителиальная опухоль, представленная аденокарциномой разной степени дифференцировки и только у 3 (1,2%) больных обнаружены другие опухоли. Данные показатели представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных обследуемых групп в зависимости от дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки аденокарциномы \ Группы	Первая (кол-во, процент)	Вторая (кол-во, процент)	Третья (кол-во, процент)	**Всего (кол-во, процент)**
Высокая	7 (11,2/2,8)	14 (12/5,6)	11 (15,9/4,4)	**32 (100/12,8)**
Умеренная	28 (44,4/11,3)	58 (50/23,5)	34 (49,3/13,7)	**120 (100/48,5)**
Низкая	28 (44,4/11,3)	42 (36,2/16,9)	21 (30,4/8,5)	**91 (100/36,7)**
Недифференцированная	-	1 (0,9/0,4)	1 (1,4/0,4)	**2 (100/0,8)**
Прочие	-	1 (0,9/0,4)	2 (3/0,8)	**3 (100/1,2)**
Итого	**63 (100/25,4)**	**116 (100/46,8)**	**69 (100/27,8)**	**248 (100/100)**

Таким образом, в 1 группе чаще встречалась умеренная и низкодифференцированная степени аденокарциномы – по 28 случаев (44,4%), т.е. почти 90% больных. Во второй группе чаще выявлена так же умеренная и низкая степень дифференцировки (50 и 36,2%). В третьей группе чаще умеренная степень (49,3) и несколько реже низкая степень – 30,4% случая. Среди всех больных наиболее часто верифи-

цирована умеренная степень аденокарциномы – 48,4%, реже – низкая (36,7%) и очень редко – недифференцированная степень (0,8%).

Среди 248 оперированных больных сопутствующую патологию имели 239 (96,3%), полиморбидность отмечалась у 103 (41,5%), при этом сопутствующей патологии в стадии декомпенсации не наблюдалось. Наиболее часто отмечена патология сердечно-сосудистой системы – у 215 (89,9%) пациентов (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, варикозная болезнь вен нижних конечностей); реже встречалась патология органов пищеварения – у 75 (30,2%) больных (хронический панкреатит, хронический холецистит) и единичные случаи эндокринной системы и дыхательной системы. Различий в группах по тяжести сопутствующей клинической патологии не выявлено.

Стадийное распределение больных по классификации *TNM* (7-е издание, 2009 год) представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных первой, второй и третьей групп по стадиям опухоли

Группы / Стадия *TNM*	Первая (кол-во, процент)	Вторая (кол-во, процент)	Третья (кол-во, процент)	**Всего (кол-во, процент)**
Стадия *I pT1-2 N0M0*	7 (11,1)	23 (19,8)	14 (20,3)	**44 (17,7)**
Стадия *II pT3-4 N0M0*	34 (54)	58 (50)	34 (49,3)	**126 (50,8)**
Стадия *III pT1-4 N1-2M0*	13 (20,6)	21 (18,1)	14 (20,3)	**48 (19,4)**
Стадия *IVT1-4 N0-2M1*	9 (14,3)	14 (12,1)	7 (10,1)	**30 (12,1)**
Итого	**63**	**116**	**69**	**248 (100)**

Из представленных данных табл. 2 видно, что среди обследованных больных чаще всего выявлена стадия *II pT3-4 N0M0* –50,8%, т.е. у каждого второго больного, стадия *III pT1-4 N1-2M0* – в 19,4% и совсем редко стадия *I pT1-2 N0M0* (17,7%) и – *IVT1-4 N0-2M1* (12,1%). Таким образом, глубина инвазии опухоли в исследуемых группах сопоставима.

При этом локализованный и местнораспространенный рак 1-2 стадии без вовлечения регионарных лимфатических коллекторов и узлов наблюдался у 41 (65,1%) больных 1-ой группы, во 2-й – у 81 (69,8%), в 3-й группе – у 48 (69,6%). Лимфогенное регионарное метастазирование отмечалось у 48 (19,4%), гематогенное метастазирование – у 30 (12,1%) больных общей группы.

Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующей патологии, морфологической верификации и стадии рака.

При первичном обследовании пациентов в соответствии с рекомендованными стандартами использовались традиционные лабораторные и инструментальные методы и эндоскопическое исследование пищеварительного тракта с взятием биоматериала.

В отделении всем больным проводилась стандартная предоперационная подготовка, включающая профилактику и коррекцию нарушений со стороны органов и систем, профилактику тромбоэмболических осложнений с применением низкомолекулярных гепаринов с учетом показателей гемостаза. За день до операции проводилась медикаментозная подготовка толстой кишки путем приема внутрь препарата «Фортранс».

Всем пациентам оперативное вмешательство проводилось открытым лапаротомным доступом. Согласно конкретной ситуации определялась линия резекции; особое внимание уделялось качественному сопоставлению краев толстой кишки, а так же адекватной мобилизации левых отделов толстой кишки с сохранением питающих сосудов.

Формирование аппаратного анастомоза проводилось следующим образом: по окончанию мобилизационного этапа оперативного вмешательства проксимальная культя пересекалась между зажимами с последующим ушиванием ручным кисетным швом и затягиванием на стилете циркулярного степлера. Дистальная культя ушивалась аппаратом *CONTUR*. После предварительной зрительной оценки культей толстой кишки осуществлялся подбор диаметра головки циркулярного степлера с последующим трансанальным введением. Стилетом перфорировался линейный шов в области средней трети под контролем зрения оператора со стороны полости малого таза. Выполнялось прошивание, затем извлечение аппарата, формировался анастомоз по типу «конец в конец».

В последующем проводилось пальцевое ректальное исследование для оценки линии скрепочного шва и гидропневманическая проба на герметичность толстокишечного анастомоза. При положительной пробе, укрепляли зону сформированного анастомоза путем наложения дополнительного ряда серо-серозных швов.

Ручной анастомоз накладывали узловым двухрядным кишечным швом по типу «конец в конец».

После формирования колоректального анастомоза создавали условия для его отграничения и снижения внутрипросветного давления зоны его наложения путем восстановления целостности тазовой брюшины и дренирования зоны анастомоза не менее чем двумя дренажными трубками. По окончании оперативного вмешательства производилась девульсия анального сфинктера.

Для статистической обработки межгрупповых параметров применялся программный пакет *SPSS*. Проверка нормальности распределения в группах сравнения проводилась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки оценивали при помощи *t*-критерия Стьюдента, качественные признаки – с использованием точного теста Фишера. При проведении частотного анализа применен критерий согласия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при значениях $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение. Среди 248 оперированных больных раком прямой кишки ранние

послеоперационные осложнения развились у 24 (9,7%) больных, что составило. Среди осложнений отмечено по одному случаю: перфоративная язва желудка, острая спаечная кишечная непроходимость, пролежень печени дренажной трубкой, нагноение послеоперационной раны, кровотечение из геморроидальных узлов, правосторонняя пневмония, острый инфаркт миокарда, у двух больных в раннем послеоперационном периоде выявлена эвентрация.

Несостоятельность швов толстокишечного анастомоза после резекции прямой кишки наблюдались у 15 пациентов, что составило 6% больных трех групп.

Проведен тщательный анализ несостоятельности колоректального анастомоза в зависимости от его уровня и способа формирования.

В первой группе пациентов после передней резекции прямой кишки и формирования анастомоза выше 9 см от зубчатой линии развития несостоятельности колоректального анастомоза не отмечалось.

Во второй группе при расположении анастомоза на 5-8 см от зубчатой линии, несостоятельность швов толстокишечного анастомоза выявлена у 6 (5,2%) больных.

В третьей группе, где анастомоз формировался у больных на расстоянии менее 4 см от зубчатой линии, несостоятельность развился в 9 (13%) случаях.

Следовательно, чем ниже формировался толстокишечный анастомоз, тем выше процент развития несостоятельности. Статистически также доказана достоверная взаимосвязь между развитием данного осложнения и уровнем формирования анастомоза $p<0,05$ (критерий согласия Пирсона =10,154; число степеней свободы $df=2$, $p=0,006$).

Так при расположении анастомоза ниже 4 см от зубчатой линии вероятность развития несостоятельности возрастает с 5,2 до 13%.

Проведенный анализ течения послеоперационного периода больных после резекции прямой кишки с первичным восстановлением непрерывности показал, что частота развития несостоятельности колоректального анастомоза не зависит от способа его формирования. При анастомозе ручным способом данное осложнение возникло в 5,4% (у 6 больных из 119) и при использовании сшивающего аппарата в 7,0% (у 9 больных из 129).

Заключение:

1. Частота развития несостоятельности швов толстокишечного анастомоза зависит от уровня его формирования: чем ниже расположен анастомоз, тем выше вероятность развития данного осложнения.

2. Способ формирования толстокишечного анастомоза не оказывает влияния на частоту развития его несостоятельности.

3. Уровень формирования анастомоза при резекции толстой кишки является прогностическим фактором развития несостоятельности, роль которого необходимо учитывать при выборе способа завершения операция.

Литература / References

1. Ахметзянов Ф.Ш., Егоров В.И., Ахметзянова Ф.Ф. Ближайшие результаты внутрибрюшных резекций прямой кишки // Поволжский онкологический вестник. 2016. Т. 27, № 5. С. 25–30 / Akhmetzyanov FSh, Egorov VI, Akhmetzyanova FF. Blizhayshie rezul'taty vnutribryushnykh rezektsiy pryamoy kishki [Immediate outcomes of intra-abdominal resection of the rectum]. Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik. 2016;27(5):25-30. Russian.

2. Дарбишгаджиев Ш.О., Баулин А.А., Зимин Ю.И., Баулин В.А., Баулина О.А. Результаты хирургического лечения колоректального рака // «Здоровье и образование в XXI веке». 2018. Т. 20, № 4. С. 42–46 / Darbishgadzhiev ShO, Baulin AA, Zimin YuI, Baulin VA, Baulina OA. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya kolorektal'nogo raka [Results of surgical treatment of colorectal cancer]. «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke». 2018;20(4):42-6. Russian.

3. Ищенко В.Н., Григорьев М.Н., Токарчук В.В. О классификации операций передних резекций прямой кишки // Хирургия. 2003. № 4. С. 54–58 / Ishchenko VN, Grigor'ev MN, Tokarchuk VV. O klassifikatsii operatsiy perednikh rezektsiy pryamoy kishki [On the classification of operations anterior resection of the rectum]. Khirurgiya. 2003;4:54-8. Russian.

4. Каливо Э.А., Манихас Г.М., Ханевич М.Д. Метод «скрытой колостомии» при низких передних резекциях примой кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2016. Т. 175, № 6. С. 52–55 / Kalivo EA, Manikhas GM, Khanevich MD. Metod «skrytoy kolostomii» pri nizkikh perednikh rezektsiyakh primoy kishki [The method of "hidden colostomy" low anterior resection of the rectum]. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2016;175(6):52-5. Russian.

5. Карпин А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, 2017. 250 с. / Karpin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)]. Moscow: FGBU MNIOI im. P.A. Gertsena Minzdrava Rossii; 2017. Russian.

6. Майстренко Н.А., Хватов А.А., Сазонов А.А., Петров С.Н. Превентивная колостомия в плановом хирургическом лечении больных раком прямой кишки // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2015. Т. 174, №4. С. 24–29 / Maystrenko NA, Khvatov AA, Sazonov AA, Petrov SN. Preventivnaya kolostomiya v planovom khirurgicheskom lechenii bol'nykh rakom pryamoy kishki [Preventive colostomy in planned surgical treatment of patients with rectal cancer]. Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova. 2015;174(4):24-9. Russian.

7. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Цугуля П.Б. Всегда ли формирование аппаратного анастомоза при передней резекции гарантирует восстановление непрерывности кишечника? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. Т. 22, № 4. С. 73–80 / Tsar'kov PV, Kravchenko AYu, Tulina IA, Tsugulya PB. Vsegda li formirovanie apparatnogo anastomoza pri peredney rezektsii garantiruet vosstanovlenie nepreryvnosti kishechnika? [Does the formation of a hardware anastomosis during anterior resection always guarantee the restoration of intestinal continuity?]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2012;22(4):73-80. Russian.

8. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O., Nguyen V.,

Pigazzi A., Carmichael J.C. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer // JAMA Surg. 2013. Vol. 148, №1. P. 65–71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2 / Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. JAMA Surg. 2013;148(1):65-71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2.

9. Law W.L., Chu K.W., Choi H.K. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision // Br J Surg. 2002. Vol. 89, №6. P. 704–708 / Law WL, Chu KW, Choi HK. Randomized clinical trial comparing loop ileostomy and loop transverse colostomy for faecal diversion following total mesorectal excision. Br J Surg. 2002;89(6):704-8.

10. Tortorelli A.P., Alfieri S., Sanchez A.M., Rosa F., Papa V., Di Miceli D. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management // Am Surg. 2015. Vol. 81, №1. P. 41–47 / Tortorelli AP, Alfieri S, Sanchez AM, Rosa F, Papa V, Di Miceli D. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management. Am Surg. 2015;81(1):41-7.

Библиографическая ссылка:
Дарбишгаджиев Ш.О., Баулин А.А., Ивачева Н.А., Калентьев В.В., Баулина Н.В. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 21–25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16478.

Bibliographic reference:
Darbishgadjiev ShO, Baulin AA, Ivacheva NA, Kalentev VV, Baulina NV. Rol' urovnya formirovaniya kolorektal'nogo anastomoza v razvitii nesostoyatel'nosti i puti uluchsheniya rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya raka pryamoy kishki [The role of colorectal anastomosis level formation in its failure and ways to improve the results of surgical treatment of colorectal cancer]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:21-25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16478. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 26–30
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 26–30

УДК: 612.63 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16581

УЧАСТИЕ 25(*OH*)*D*, МЕЛАТОНИНА И ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

О.В. ХОПЕРСКАЯ[*], В.В. ЕНЬКОВА[*,**], Е.В. ЕНЬКОВА[*], А.А. ОЛИНА[**], Е.В. КИСЕЛЕВА[*]

[*]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава РФ, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: smv250587@mail.ru
[**]ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта», Менделеевская линия, д. 3, г. Санкт-Петербург, 199034, Россия

Аннотация. Неразвивающаяся беременность является фатальным осложнением гестации, не имеющим тенденции к снижению. Синдром поликистозных яичников – наиболее распространенная эндокринопатия, неблагоприятно влияющая на вынашивание беременности. В связи с имеющимися данными о влиянии витамина *D* и мелатонина на течение физиологической беременности и синдром поликистозных яичников, интересна оценка концентраций этих биологических веществ. Изучение изменений, происходящих в популяции иммунокомпетентных клеток в децидуальной ткани в норме и при патологических состояниях, позволит установить патогенетические механизмы течения заболеваний на молекулярно-клеточном уровне. ***Цель исследования –*** определение роли витамина *D*, мелатонина и тучных клеток в патогенезе неразвивающейся беременности, сформировавшейся на фоне метаболических нарушений, характерных для синдрома поликистозных яичников. ***Материалы и методы исследования.*** Всего обследовано 80 пациенток. Провели иммуноферментный анализ концентраций *25(OH)D* плазмы крови и 6-сульфатоксимелатонина утренней мочи, а также иммуногистохимическое исследование образцов децидуальной ткани. ***Результаты и их обсуждение.*** Дефицит витамина *D* увеличивает вероятность возникновения неразвивающейся беременности. Роль мелатонина в патогенезе нереализовавшейся беременности неоднозначна и требует уточнения, однако выявлено снижение его концентрации при синдроме поликистозных яичников. Неразвивающаяся беременность при синдроме поликистозных яичников на молекулярно-клеточном уровне характеризуется увеличением количества тучных клеток в децидуальной ткани и сдвигом протеазного профиля в сторону экспрессии химазы. Сама по себе неразвивающаяся беременность приводит к увеличению как химаза- так и триптаза-позитивных клеток. ***Заключение.*** Установлено участие мелатонина, витамина *D* и тучных клеток в патогенезе неразвивающейся беременности, возникшей на фоне синдрома поликистозных яичников. Определение роли мелатонина при неразвивающейся беременности и отсутствии метаболических нарушений требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: витамин *D*; мелатонин; тучные клетки; СПЯ; неразвивающаяся беременность.

INVOLVEMENT OF 25(*OH*)*D*, MELATONIN AND MAST CELLS IN THE PATHOGENIC MECHANISMS OF MISSED ABORTION IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

O.V. KHOPERSKAYA[*], V.V. ENKOVA[*,**], E.V. ENKOVA[*], A.A. OLINA[**], E.V. KISELEVA[*]

[*]Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 10 Student Str., Voronezh, 394036, Russia, e-mail: smv250587@mail.ru
[**]Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott, 3 Mendeleevskaya Line, St. Petersburg, 199034, Russia

Abstract. ***Background.*** Missed abortion is a fatal complication of gestation that doesn't have tend to decrease. Polycystic ovary syndrome is the most common endocrinopathy adversely affecting pregnancy. In connection with the available data on the effect of vitamin *D* and melatonin on the course of physiological pregnancy and polycystic ovary syndrome, it is interesting to assess the concentrations of these biological substances. The study of changes occurring in the population of immune competent cells in decidual tissue in normal and pathological conditions will allow to reveal the pathogenetic mechanisms of disease at the molecular and cellular level. ***The aim of the study*** was to determine the role of vitamin D, melatonin and mast cells in the pathogenesis of missed abortion in polycystic ovary syndrome. ***Materials and methods.*** 80 patients were examined. Enzyme immunoassay of *25-OH Vitamin D* plasma and 6 - sulfatoxymelatonin concentration in morning urine were performed, as well as immunohistochemical study of decidual tissue samples. ***Results.*** It was found that vitamin *D* deficiency increases the likelihood of missed abortion. The role of melatonin in the pathogenesis of unrealized pregnancy is ambiguous and requires clarification, however, a decrease in its concentration was revealed in polycystic ovary syndrome. Missed abortion in polycystic ovary syndrome at the molecular-cellular level is characterized by an increase in the number of mast cells in decidual tissue and a shift in the protease profile towards chemase expression. Missed abortion itself leads to an increase in both chemase-and tryptase-positive cells. ***Conclusion.*** The participation of melatonin, vitamin D and mast cells in the pathogenesis of missed abortion, which occurred against the background of polycystic ovary syndrome, was established. Determining the role of melatonin in missed abortion and the absence of metabolic disorders requires further study.

Keywords: vitamin *D*; melatonin; mast cells; polycystic ovary syndrome; missed abortion.

Введение. Рождение женщиной здорового потомства является первостепенной задачей здравоохранения, особенно актуальной в условиях депопуляции. Неразвивающаяся беременность – одна из важных проблем в акушерстве и гинекологии, на долю которой приходится от 45 до 88,6% в структуре репродуктивных потерь [2,7]. Единожды перенесенная неразвивающаяся беременность – предиктор гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов. В 27,4% случаев замершая беременность становится причиной привычного невынашивания [3]. Тенденции к снижению данного

патологического состояния нет. Во многом это обусловлено тем, что большая часть женщин вступает в репродукцию с уже имеющейся соматической или эндокринной патологией [9]. Наиболее распространенной эндокринопатией, поражающей от 8 до 20% женщин репродуктивного возраста и неблагоприятно сказывающейся на вынашивании беременности, является *синдром поликистозных яичников* (СПЯ). Ввиду выше изложенного, актуален поиск новых патогенетических механизмов формирования неразвивающейся беременности с учетом особенностей сопутствующей патологии современных женщин, а также разработка методов реабилитации и прегравидарной подготовки с целью снижения последующих репродуктивных потерь.

Неоспорим факт отрицательного влияния гиповитаминоза *D* на благополучное вынашивание беременности, а также на метаболические нарушения, формирующиеся при СПЯ. В России распространенность недостаточности витамина *D* среди женщин репродуктивного возраста, включая беременных, достигает 45-98%, что делает рациональным определение его статуса в контексте поставленной цели исследования [6]. Помимо поддержания кальциевого гомеостаза и обеспечения минерализации костной ткани, витамин *D* регулирует действие генов, ответственных за инвазию трофобласта и противовоспалительные реакции в децидуальной оболочке, обладает иммуномодулирующим эффектом, а также регулирует ангиогенез путем прямого воздействия на транскрипцию генов фактора роста эндотелия сосудов [13]. Установлено, что концентрация *25(OH)D* – 40 нг/мл необходимое условие для успешного формирования фетоплацентарного комплекса, а тяжелый дефицит витамина *D* является фактором риска возникновения неразвивающейся беременности: снижение концентрации *25(OH)D* в плазме крови менее 10 нг/мл повышает вероятность развития неразвивающейся беременности в 4,74 раз [5,10,18]. Витамин *D* обладает нормогликемическим, усиливая чувствительность тканей к инсулину путем стимуляции экспрессии рецепторов инсулина в клетках, и липолитическим эффектами, регулируя метаболизм жиров, способствуя коррекции метаболических нарушений. А между тем, по данным литературы, гиповитаминоз *D* сопровождает СПЯ в 67-85% случаев.

Оценка концентрации мелатонина представляет интерес в связи с его уникальной функцией синхронизации и ритмовождения в организме человека. Беременность является сложным, отлаженным во времени событием, и изменения циркадных ритмов могут приводить к нарушениям имплантации, децидуализации и плацентации. Рецепторы к мелатонину обнаружены в клетках всех органов человеческого организма, включая матку, яичники, плацету. Мелатонин защищает ворсины трофобласта от окислительного стресса и уменьшает апоптоз, увеличивает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и матриксных металлопротеиназ, регулирует уровень оксида азота, контролируя таким образом ангиогенез [11,12,14]. Назначение мелатонина в циклах вспомогательных репродуктивных технологий улучшает качество ооцитов, увеличивая частоту успешных имплантаций [8].

Установлено, что недостаточное количество мелатонина приводит к снижению чувствительности к инсулину, нарушению обмена липидов, а также к онкологическим заболеваниям. Нарушения синтеза и рецепции мелатонина описано у больных СПЯ с метаболическими нарушениями, более того у данных пациентов выявлены отличные от общепопуляционных генетические полиморфизмы рецепторов мелатонина (*rs*2119882 и *rs*10830963) [15,17].

Морфологическим субстратом, отражающим взаимодействие формирующейся беременности с организмом матери, является децидуальная ткань. Тучные клетки – иммунокомпетентные лейкоциты, число которых возрастает во время беременности. В их функциональные обязанности входит обеспечение децидуализации эндометрия, поддержка имплантации и формирование иммунной толерантности. Ключевыми ферментами, благодаря которым возможна иммуногистохимическая идентификация тучных клеток, являются триптаза и химаза, которые ответственны за перестройку внеклеточного матрикса, стимуляцию ангиогенеза, инициацию и поддержку воспалительного процесса, а также его ограничение [16].

Цель исследования – определение роли витамина *D*, мелатонина и тучных клеток в патогенезе неразвивающейся беременности, сформировавшейся на фоне метаболических нарушений, характерных для синдрома поликистозных яичников.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 80 пациенток: 40 женщин с установленным по результатам двойного ультразвукового исследования (с интервалом в 3-5 дней) диагнозом неразвивающейся беременности первого триместра.

Пациентки с неразвивающейся беременностью в зависимости от наличия установленного диагноза СПЯ с сопутствующими метаболическими нарушениями (инсулинорезистентность, дислипидемия) и отсутствия СПЯ и обменных расстройств были распределены на две равные группы: I – основную (n=20) – с неразвивающейся беременностью и СПЯ и II (n=20) – группу сравнения: пациентки с неразвивающейся беременностью без СПЯ.

Критериями включения в основную группу исследования и группу сравнения были: двукратно подтвержденный при помощи ультразвукового исследования диагноз неразвивающейся беременности, гестационный возраст менее 12 недель, длительность нахождения погибшего эмбриона / плода в полости матки не более 7 дней, согласие женщины на проведение исследования и отсутствие тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения из групп: отсутствие со-

гласия на проведение исследования, прогрессирующая беременность по данным второго УЗИ, срок беременности свыше 12 недель, существование погибшего эмбриона / плода в полости матки свыше 7 дней, беременность, наступившая при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, тяжелая соматическая патология.

В III группу (*n*=40) включили соматически здоровых беременных женщин с нежеланной физиологически протекающей беременностью, решивших прервать ее по собственному желанию (группа контроля).

Каждой пациенткой было подписано добровольное информированное согласие. Исследования одобрены этическим комитетом.

Иммуноферментный анализ *25(OH)D* плазмы крови проводили с использованием набора реагентов *ELISA, EUROIMMUN AG* (Германия, Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12311 от 07.06.2012 г.). Определение 6-сульфатоксимелатонина в моче проводили при помощи набора *BÜHLMANN 6-Sulfatoxymelatonin ELISA Kit* (Швейцария), действие которого основано на конкурентном иммуноферментном анализе. В качестве образцов взята утренняя моча.

Для определения триптазы и химазы тучных клеток проводили иммуногистохимическое исследование образцов децидуальной ткани пациенток. Триптазу идентифицировали с использованием мышиных моноклональных антител к триптазе тучных клеток (*Anti-Mast Cell Tryptase antibody, AbCam*, #*ab*2378, разведение 1:2000), химазу – с помощью моноклональных антител к химазе тучных клеток (*Anti-Mast Cell Chymase antibody, AbCam*, #*ab*2377, разведение 1:500) [1]. Иммуногистохимические протоколы выполнялись в соответствии со стандартными процедурами пробоподготовки. Первично связанные антитела детектировали с помощью пероксидазы хрена (*AmpliStain™ Horse radish Peroxidase conjugates (SDT GmbH, Baesweiler, Germany*)) согласно инструкции производителя. Ферментная метка была визуализирована набором с 3,3-диаминобензидином (*DAB substrate kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA*), ядра были контрастированы гематоксилином Майера и заключены в монтажную среду.

Для множественного иммуномаркирования использовали аналогичные первичные антитела. В качестве вторичных антител использовали антитела *GoatAnti-RabbitIg H&L*, конъюгированные с *Alexa Fluor-488* (#*ab*150077, разведение 1:500) и *Goat-Anti-MouseIg H&L*, конъюгированные с *Cy3* (#*ab*97035, разведение 1:500), которые визуализировали с помощью соответствующих флуоресцентных фильтров. Ядра докрашивали неинтеркалирующим красителем *DAPI* (5 мкг/мл *PBS*, 15 сек), после чего срезы заключались в монтажную среду *Vectashield (VectorLaboratories, Burlingame,* США). Иммунофлуоресцентная маркировка была выполнена в соответствии со стандартными протоколами.

Окрашенные микропрепараты изучали на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования на основе прямого исследовательского микроскопа *ZEISS Axio Imager A2 (Carl Zeiss Microscopy, Germany*). Документация изображений была осуществлена камерой *Camera Axiocam 506 color*.

Информационный массив был обработан при помощи программного обеспечения *ZEN 2.3 (blue edition, Carl Zeiss, Germany*). В случае нормального распределения данных достоверность различий определялась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты иммуноферментных исследований *25(OH)D* плазмы крови и мелатонина утренней мочи представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты иммуноферментного исследования биологических жидкостей пациенток с неразвивающейся беременностью и группы контроля

Определяемый показатель (*M*±*m*)	I группа (*n*=20)	II группа (*n*=20)	III группа (*n*=40)
Витамин *D* крови, нг/мл	13,12±0,67	22,16±1,34	31,41±1,66
Мелатонин мочи, нг/мл	33,51±4,11	41,18±1,96	39,28±3,58

Примечание: $p<0,05$

В ходе исследования установлено, что только 18 пациенток из 80, включенных в исследование имели нормальные значения витамина *D*, причем 15 из них – из группы контроля. Дефицит и недостаточность *25(OH)D* плазмы установлены в 95% случаев у пациенток основной группы и 90% – в группе сравнения, что подтверждает связь гиповитаминоза *D* с невынашиванием беременности. Распространенность тяжелого дефицита (менее 10 нг/мл), как и гиповитаминоза в целом, была выше в группе пациенток с неразвивающейся беременностью и СПЯ (рис.).

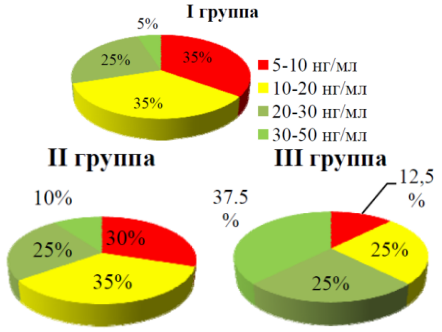


Рис. Распределение пациенток по уровню насыщения организма витамином *D* (%)

Согласно проанализированным литературным источникам, нормальное количественное содержание мелатонина в моче составляет 57-130 нг/мл. Полученные нами значения мелатонина во всех группах были ниже референсных и сопоставимы в группах сравнения и контроля, достоверно отличаясь в основной группе (ниже на 6,72 нг/мл). Известно, что мелатонин является естественным фактором, противодействующим стрессу. Снижение уровне мела-

тонина в популяции обследованных женщин можно объяснить неблагоприятной жизненной ситуацией (известия о неразвивающейся беременности или решение прервать беременность), с которой каждая из них столкнулась в период времени, когда был осуществлен забор крови, а также современным темпом жизни в условиях крупного города. Более выраженное снижение уровня мелатонина в группе женщин с неразвивающейся беременностью и СПЯ, на наш взгляд, установлено в связи с исходно высокой распространенностью депрессивных и тревожных расстройств при данной эндокринопатии, а также, возможным наличием полиморфизмов генов рецепторов мелатонина при СПЯ [17].

Среднее содержание тучных клеток на поле зрения составило 15,76±0,52 в основной группе, 11,35±1,26 – в группе сравнения и 3,59±0,78 – в контрольной группе, что свидетельствует об увеличении количества тучных клеток при неразвивающейся беременности. Распределение клеток по спектру экспрессируемых протеаз представлено в табл. 2.

Таблица 2

Популяция тучных клеток децидуальной ткани (иммуногистохимическое окрашивание, на поле зрения)

Группа пациентов	Триптаза-позитивные ТК*	Химаза-позитивные ТК*	ТК* с одновременным содержанием триптазы и химазы
I группа	9,48±0,76	3,59±0,45	2,69±0,34
II группа	7,64±0,64	2,21±0,34	1,50±2,80
III группа	2,98±0,76	0,34±0,62	0,27±0,95

Примечание: $p<0,05$,* ТК – тучные клетки

Обращает на себя внимание не только факт максимального количества тучных клеток на единицу площади в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью, возникшей на фоне СПЯ, но также смещение экспрессии протеаз с увеличением числа химаза-позитивных и клеток с одновременным содержанием триптазы и химазы, что, возможно, объясняется влиянием на тучные клетки метаболических нарушений, свойственных СПЯ.

Заключение. Настоящее исследование позволило установить патогенетические роли витамина *D*, мелатонина и тучных клеток в формировании неразвивающейся беременности на фоне СПЯ.

Дефицит и недостаточность витамина *D* при СПЯ и неразвивающейся беременности выражены в большей степени, чем при неразвивающейся беременности и отсутствии обменных нарушений, что подтверждает взаимосвязь гиповитаминоза с нарушением углеводного и жирового обмена, а также с неблагоприятными исходами беременности.

Концентрация мелатонина мочи у всех обследованных пациенток была ниже нормы, что, по нашему мнению, объясняется высоким уровнем стрессового воздействия на пациенток в момент забора анализов. Однако пациентки с неразвивающейся беременностью, возникшей на фоне СПЯ, продемонстрировали минимальный уровень мелатонина, что свидетельствует о его участии в механизмах патогенеза заболевания. Применение мелатонина может быть оправдано на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с СПЯ [4].

Неразвивающаяся беременность при СПЯ на молекулярно-клеточном уровне характеризуется увеличением количества тучных клеток в децидуальной ткани и сдвигом протеазного профиля в сторону экспрессии химазы. Для уточнения роли химаза-позитивных тучных клеток в патогенетических механизмах СПЯ требуются дальнейшие исследования (анализ их содержания в эндометрии вне беременности в зависимости от фенотипа СПЯ).

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Атякшин Д.А., Бурцева А.С., Алексеева Н.Т. Триптаза как полифункциональный компонент секретома тучных клеток. // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6, № 1. С. 121–132 / Atiakshin DA, Burtseva AS, Alekseeva NT. Triptaza kak polifunktsional'nyy komponent sekretoma tuchnykh kletok [Tryptase as a multifunctional component of mast cells' secretome]. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(1):121-32. Russian.

2. Ахильгова З.С., Волков В.Г., Гранатович Н.Н. Оценка частоты и структуры абортов в регионе Центральной России. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2019. Т. 6, №3. С. 140–144 / Akhilgova ZS, Volkov VG, Granatovich NN. Ocenka chastoty i struktury abortov v regione Central'noj Rossii [Evaluation of the frequency and structure of abortions in the region of Central Russia]. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2019;6(3):140-4. Russian.

3. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под. ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. 800 с. / Beremennost' rannich srokov. Ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovoi gestacii [Early pregnancy. From pregravid preparation for a healthy pregnancy]ю Under. ed. 3rd ed., pererab. and additional-M.: Editorial StatusPraesens; 2018. Russian.

4. Волков В.Г., Вольнягина А.С. Особенности прегравидарной подготовки в зависимости от паритета // Клиническая медицина и фармакология. 2019. Т. 5, № 2. С. 12–15. DOI: 10.12737/article_5d6620b228b591.64214271 / Volkov VG, Volnyagina AS. Osobennosti pregravidarnoj podgotovki v zavisimosti ot pariteta. [Peculiarities of preliminary training depending on parity]. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2019;5(2):12-5.
DOI: 10.12737/article_5d6620b228b591.64214271. Russian.

5. Гайская О.В. Клинико-диагностическое значение специфических маркеров при угрожающем выкидыше у беременных в первом триместре: автореф. дис. … канд. мед. наук. Воронеж, 2018. 23 с. / Gaiskaya OV. Klinico-diagnosticheskie znachenie specificheskich markerov pri ugroshauchem vikidiche u beremennich v pervom trimestre [Clinical and diagnostic significance of specific markers in threatening miscarriage in pregnant women in the first trimester] [dissertation]. Voronezh; 2018. Russian.

6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика: клиниче-

ские рекомендации. Москва: Эндокринологический научный центр, 2015. 75 с. / Dedov II, Melnichenko GA. Deficit vitamina D u vzroslich: diagnostika, lechenie, profilaktika [Vitamin d Deficiency in adults: diagnosis, treatment, prevention: clinical recommendations]. Moscow: Endocrinological research center; 2015. Russian.

7. Олина А.А., Садыкова Г.К., Галинова И.В. Структура репродуктивных потерь // Пермский медицинский журнал. 2017. Т. 34, №6. С. 59–66. DOI: 10.17816/pmj34659-66 / Olina AA, Sadykova GK, Galinova IV. Struktura reproduktivnyh poter' [The structure of reproductive loss.] Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2017;34(6):59-66. DOI:10.17816/pmj34659-66. Russian.

8. Радзинский В.Е., Ермоленко К.С., Рапопорт С.И. О роли мелатонина в оптимизации исходов вспомогательных репродуктивных технологий // Доктор.ру. 2014. №8 (96). С. 35–38 / Radzinsky VE, Ermolenko KS, Rapoport SI. O roli melatonina v optimizatcii ishodov vspomogatelnich reproductivnich technologii [On the role of melatonin in optimizing outcomes of assisted reproductive technologies]. Doktor.ru. 2014;8(96):35-8. Russian.

9. Сычева О. Ю., Волков В. Г., Копырин И. Ю. Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование // Проблемы женского здоровья. 2011. Т. 6, № 4. С. 41–45 / Sycheva OYu, Volkov VG, Kopyrin IYu. Ocenka techeniya beremennosti i iskhoda rodov pri ozhirenii:retrospektivnoe kogortnoe issledovanie [Assessment of the course of pregnancy and the outcome of labor in obesity: a retrospective cohort study]. Problemy zhenskogo zdorov'ya. 2011;6(4):41-5. Russian.

10. Хоперская О.В. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности неразвивающейся беременности: автореф. дис. … канд. мед. наук. Воронеж, 2018. 23 с. / Khoperskaya OV. Kliniko-laboratornie I patomorfologicheskie osobennosti nerasvivaucheisya beremennosti [Clinical, laboratory, and pathologic features missed miscarriage] [dissertation]. Voronezh; 2018. Russian.

11. Alvarez-García V., González A., Martínez-Campa C., Alonso-González C., Cos S. Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells // Oncology Reports. Open. 2013;29(5):2058-2064. DOI: 10.3892/or.2013.2314 / Alvarez-García V, González A, Martínez-Campa C, Alonso-González C, Cos S. Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells. Oncology Reports. Open. 2013;29(5):2058-64. DOI: 10.3892/or.2013.2314

12. Fernando S., Osianlis T., Vollenhoven B., Wallace E., Rombauts L. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol // BMJ Open. 2014. Vol. 4, №8. P. e005986. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005986 / Fernando S, Osianlis T, Vollenhoven B, Wallace E, Rombauts L. A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol. BMJ Open. 2014;4(8):e005986. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005986.

13. Grundmann M., Haidar M., Placzko S., Niendorf R., Darashchonak N., Hubel C.A., von Versen-Höynck F. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. Vol. 303, №9. P. 954–962. DOI: 10.1152/ajpcell.00030.2012 / Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, von Versen-Höynck F. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012;303(9):954-62. DOI: 10.1152/ajpcell.00030.2012.

14. Maestroni G.J., Conti A., Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiatergic mechanism // Immunology. Open. 1988. Vol. 63, №3. P. 465–469 / Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. III. Melatonin antagonizes the immunosuppressive effect of acute stress via an opiatergic mechanism. Immunology. Open. 1988;63(3):465-9.

15. Spinedi E., Cardinali D.P. The Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: A Possible Chronobiotic-Cytoprotective Adjuvant Therapy // Int. J. Endocrinol. Open. 2018. Vol. 25. P. 1349868. DOI: 10.1155/2018/1349868 / Spinedi E, Cardinali DP. The Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: A Possible Chronobiotic-Cytoprotective Adjuvant Therapy. Int. J. Endocrinol. Open. 2018;25:1349868. DOI: 10.1155/2018/1349868.

16. Woidacki K., Meyer N., Schumacher A., Goldschmidt A., Maurer M., Zenclussen A.C. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis // Scientific Reports. Open. 2015. Vol. 5. P. 13938. DOI: 10.1038/srep13938 / Woidacki K, Meyer N, Schumacher A, Goldschmidt A, Maurer M, Zenclussen AC. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis. Scientific Reports. Open. 2015;5:13938. DOI: 10.1038/srep13938.

17. Xu X.H., Kou L.C., Wang H.M., Bo C.M., Song X.C. Genetic polymorphisms of melatonin receptors 1A and 1B may result in disordered lipid metabolism in obese patients with polycystic ovary syndrome // Mol. Med. Rep. Open. 2019. Vol. 19, N3. P. 2220–2230. DOI: 10.3892/mmr.2019.9872 / Xu XH, Kou LC, Wang HM, Bo CM, Song XC. Genetic polymorphisms of melatonin receptors 1A and 1B may result in disordered lipid metabolism in obese patients with polycystic ovary syndrome. Mol. Med. Rep. Open. 2019;19(3):2220-30. DOI: 10.3892/mmr.2019.9872.

18. Zhao X., Fang R., Yu R., Chen D., Zhao J., Xiao J. Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China // Nutrients Open. 2017. Vol. 9(2). P. E138. DOI: 10.3390/nu9020138 / Zhao X, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China. Nutrients Open. 2017;9(2):E138. DOI: 10.3390/nu9020138.

Библиографическая ссылка:
Хоперская О.В., Енькова В.В., Енькова Е.В., Олина А.А., Киселева Е.В. Участие 25(*OH*)*D*, мелатонина и тучных клеток в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности при синдроме поликистозных яичников // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 26–30. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16581.

Bibliographic reference:
Khoperskaya OV, Enkova VV, Enkova EV, Olina AA, Kiseleva EV. Uchastie 25(*ON*)*D*, melatonina i tuchnykh kletok v patogeneticheskikh mekhanizmakh nerazvivayushcheysya beremennosti pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [Involvement of 25(*OH*)*D*, melatonin and mast cells in the pathogenic mechanisms of missed abortion in polycystic ovary syndrome]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:26-30. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16581. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 31–35

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 31–35

УДК: 616-018-002.3-08 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16417

ИНСТРУМЕНТАЛЬНО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОМБИНАЦИЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ В НЕОТЛОЖНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (обзор)

С.Г. ИЗМАЙЛОВ[*], Е.Е. ЛУКОЯНЫЧЕВ[*], В.И. СПИРИДОНОВ[*], А.В. ПАНЮШКИН[*], А.И. МОРОЗОВА[**], М.В. БАГРЯНЦЕВ[***], В.А. ЕМЕЛЬЯНОВ[****]

[*] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 7 Ленинского района г. Нижнего Новгорода имени Е.Л. Берёзова», ул. Октябрьской революции, д. 66а, г. Нижний Новгород, 603011, Россия
[**] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия
[***] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 30 Московского района г. Нижнего Новгорода», ул. Березовская, д. 85а, г. Нижний Новгород, 603157, Россия
[****] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, студент 6 курса «Лечебный» факультет, пл. Минина и Пожарского. д.10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Россия

Аннотация. Раневые осложнения усугубляют послеоперационный период после каждой четвёртой неотложной операции на животе во всём мире. Неоспоримо, что без корректной технологии закрытия раны, обеспечивающей заживление первичным натяжением, добиться удовлетворительных результатов лечения трудно. Наш основной посыл – шовная нить не должна быть средством натяжения и сближения краёв раны – в ряде случаев, эта функция должна ложиться на специализированный инструмент. За 36 лет предложен ряд адаптационно-репозиционных аппаратов, имеющих конструктивные особенности для решения поставленной задачи. Описаны показания и противопоказания к их применению, преимущества и недостатки. Однако, известно, что наличие инородного тела в ране, будь то аппарат или имплантат, снижает локальную резистентность к инфекции, дезрегулирует нормальный воспалительный процесс. В этом плане внимание привлёк препарат *ксимедон*, оказывающий благоприятное многофакторное воздействие на раневой процесс, что особо актуально в случаях установки имплантата, а также аппаратного закрытия лапаротомной раны. Таким образом, многолетняя практика применения разработанных оригинальных адаптационно-репозиционных аппаратов, основанная на теоретическом уровне, многочисленных экспериментально-анатомических и клинических исследованиях, позволяет обоснованно утверждать, что предложенная концепция гипотракционного аппаратного ушивания ран верна, а методики её исполнения целесообразны в неотложной абдоминальной хирургии. Применение ксимедона в периоперационном периоде может обеспечить многоцелевое положительное воздействие на раневой процесс, что особенно важно в случаях использования имплантатов и аппаратного способа закрытия лапаротомных ран.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия, лечение ран, *ксимедон*, раневая инфекция.

INSTRUMENTAL AND PHARMACOLOGICAL COMBINATION IN THE PREVENTION OF WOUND INFECTION IN EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY (review)

S.G. IZMAJLOV[*], E.E. LUKOJANYCHEV[*], V.I. SPIRIDONOV[*], A.V. PANJUSHKIN[*], A.I. MOROZOVA[**], M.V. BAGRJANCEV[***], V.A. EMEL'JANOV[****]

[*] State Public Health Institution "City Clinical Hospital № 7 of Nizhny Novgorod named after E.L. Berezov" October Revolution Str., 66a, Nizhny Novgorod, 603011, Russia
[**] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubeckaya Str., 8, building 2, Moscow, 119991, Russia
[***] State Public Health Institution "City Clinical Hospital № 30 of Nizhny Novgorod", October Revolution Str., 66a, Nizhny Novgorod, 603157, Russia
[****] Privolzhsky Research Medical University, sq. Minin and Pozharsky, 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract. Wound complications exacerbate the postoperative period after every fourth emergency surgery on the abdomen around the world. It is undeniable that without the correct technology of wound closure, which provides healing by first intention, it is difficult to achieve satisfactory treatment results. Our main message - the suture thread should not be a means of tensioning and bringing the wound edges together - in some cases, this function should fall on a specialized tool. For 36 years, a number of adaptive-repositional devices have been proposed that have design features for solving the set task. The indications and contraindications to their use, the advantages and disadvantages are described. However, it is known that the presence of a foreign body in a wound, whether it is an apparatus or an implant, reduces local resistance to infection, and de-adjusts the normal inflammatory process. In this regard, attention was attracted by the drug *xymedon*, which has a beneficial multifactorial effect on the wound process, which is especially important in cases of implant installation, as well as the hardware closure of the laparotomic wound. The long-term practice of application of the developed original adaptation-repositional devices, based on a theoretical level, experimental, anatomical and clinical

ПУБЛИКАЦИЯ ОТОЗВАНА 11.05.2020

studies, allows us to reasonably assert that the proposed concept of hypotractional wound closure is correct, and the methods of its realization are efficient in emergency abdominal surgery. The use of *xymedon* in the perioperative period can provide a multipurpose positive effect on the wound process, which is especially significant in cases of the use of implants and the apparatus method of closing laparotomic wounds.

Keywords: abdominal surgery, treatment of wounds, *xymedon*, wound infection.

Известно, что экстренные хирургические вмешательства на органах брюшной полости и забрюшинной клетчатки составляют до половины всей оперативной деятельности хирургических стационаров [9], при этом несмотря на явный системный и технологический прогресс, широкое распространение лапароскопического метода, проблема раневых осложнений не перестаёт терять актуальности. «Чистых операций» в экстренной абдоминальной хирургии нет – операции этой группы либо, «Условно чистые», с риском развития послеоперационных инфекционных осложнений 7-10%, либо «Загрязненные» (контаминированные), от 12%, соответственно. По этой причине их встречаемость в послеоперационном периоде варьирует от 12 до 33% [9,14,19,22], в том числе в: Индии – 19,4% (*n*=100) [20] и 22% (*n*=100) [14]; Англии – 26-30% (*n*=20183) [18]; Африке – 25,2% (*n*=5800) [17]; Дании – 16% (*n*=348) [21]; США – 21,8% (*n*=721800) [15].

52% пациентов с раневыми осложнениями находились в стационаре более 15 дней (*n*=348) [21]. Повторные инфекционные раневые осложнения описывают в 17% случаев (*n*=83) [16]. Многие исследователи сходятся во мнении, что ведущим фактором формирования послеоперационной грыжи, у 31-69% пациентов, является именно раневая инфекция [6,8], что непосредственно связано с воспалительной реакцией паравульнарных, а зачастую и парапротезных тканей. Нагноения в ряде случаев приводят к развитию эвентраций, рецидивы которых достигают 30-45%, а летальность поднимается до 86% [12]. После релапаротомий процент гнойных осложнений достигает 80, а летальность – 45% [24,25]. Особое внимание следует уделить пациентам с перитонитом, обусловленным последствиями повреждений органов живота при ранениях и закрытых травмах, а также с послеоперационными осложнениями – несостоятельностью кишечных анастомозов и ятрогенными повреждениями полых органов.

Снижение частоты развития послеоперационных осложнений несёт значительный потенциал повышения трудоспособности населения и снижения финансовых затрат на здравоохранение, улучшения качества жизни пациента и косметического эффекта [13].

Анализ литературы позволил выделить ведущие этиологические группы факторов риска инфекционных гнойных осложнений:

1. Статус пациента;
2. Характер заболевания и время от его начала;
3. Антибиотико-профилактика и/или –терапия;

На первые две группы факторов мы воздействовать не можем. Третья группа является догмой и стандартизована российскими рекомендациями. В крупном исследовании (*n*=5800) эффективность антибиотикопрофилактики (амоксицилин, цефазолин) в неотложной абдоминальной хирургии была сопоставима с плацебо [17].

4. Выбор техники операции, возможности операционной и мануальные навыки хирурга;
5. Послеоперационное пособие и окружающая среда.

Последние две группы, по нашему мнению, как раз и таят в себе значительный потенциал воздействия со стороны хирурга.

Опираясь на опыт предыдущих поколений, можно утверждать, что неуспешные исходы лечения ран определяются не только «объективными причинами», но и во многом обусловлены несовершенством технологии соединения разъединенных тканей. Нет сомнений в том, что только раннее закрытие раны с помощью швов (первичных, первично-отсроченных, вторичных), компрессии, пластики является наиболее оптимальным методом лечения. Раннее закрытие тканевого дефекта в большинстве случаев позволяют добиться заживления по типу первичного натяжения позволяющее значительно сократить время лечения, добиваться избегания целого ряда послеоперационных осложнений, получать хорошие функциональные и косметические результаты [1,3,5,9].

Немаловажная роль отводится техническому оснащению хирургического пособия, способствующего облегчению его выполнения, избеганию излишней травматизации, надежному и правильному формированию швов [2].

Пренебрежение искусством формирования шва и закрытия раны, стремление к необоснованному упрощению техники и превращению финала операции в незаметную вспомогательную хирургическую мануальную процедуру чревато развитием грозных послеоперационных осложнений – от качества наложенных швов, удерживающих ткани в сближенном состоянии, порой зависит судьба больного [4,11].

Таким образом, шовная нить не должна быть средством для сближения и натяжения краев раны. Осуществление сближения и натяжения с помощью специальных аппаратов позволяет оставить за хирургическим швом функции сопоставления и фиксации тканей, что снижает вероятность раневых осложнений.

Первое упоминание в литературе о возможности дозированного спицевого растяжения мягких тканей описано в руководстве Л.С. Сапожникова 1914 года [10].

Первые аппараты для сопоставления краев раны также появились именно в нашей стране – первый спицевой аппарат предложен Геннадием Алек-

ПУБЛИКАЦИЯ ОТОЗВАНА 11.05.2020

сеевичем Измайловым в 1982 году [23].

Простота конструкции, изготовления и практическая эффективность явились основой создания новых оперативно-инструментальных технологий для лечения ран. За рубежом первое сообщение о применении аналогичного устройства появилось лишь в 1993 году – автор Бернард Хиршович (Израиль).

Процесс соединения краев раны на примере спицевого аппарата с перпендикулярным проведением спиц. Начинают с проведения опорных спиц, установки и закрепления браншей. Винтовым приводом сближают края раны и накладывают швы. Сообразно выбора дальнейшей тактики устройство удаляют, оставляют на короткий или продолжительный срок. В процессе лечения возможно замена аппарата.

За 36 лет предложен целый ряд аппаратов, имеющих свои задачи и особенности.

Их применение имеет глубокую научную доказательную базу с математическим обоснованием и использованием высокоточного оборудования: допплеровской флоуметрии, резистометров и тензиометров, проводится исследование с оптической когерентной томографией.

Показания для аппаратного закрытия лапаротомной раны:

1. эвентрация,
2. релапаротомная рана с воспалёнными и ригидными краями,
3. интраабдоминальная гипертензия (острая кишечная непроходимость различного генеза, перитонит, панкреонекроз, тяжёлая травма с массивной кровопотерей),
4. обширная рана, которую невозможно закрыть обычным ручным швом,
5. гранулирующая рана,
6. слабость мышечно-апоневротического слоя и ожирение.

Противопоказанием наложения аппарата является деструктивный процесс (флегмона, гнилостная и анаэробная инфекция) предполагаемой области установки аппарата, конкретнее, его удерживающих элементов.

Преимущества аппаратного ушивания раны:

– равномерность распределения натяжения по всему длиннику раны;

– возможность закрытия раны брюшной полости до запланированного уровня;

– точность и надёжность сопоставления краёв раны;

– отсутствие интерпозиции слоёв;

– предупреждение остаточной полости;

– минимизация прорезывания нитью и избежание повторных проколов тканей с глубоким захватом больших массивов;

– возможность ранней активизации пациента.

Недостатки аппаратного ведения раны:

– удерживающие элементы являются дополнительными воротами инфекции;

– некоторые сложности при перевязке и близком нахождении колостомы;

– значительный вес (до 800 г) некоторых вариантов аппаратов и субъективное ограничение подвижности ряда пациентов.

Одним из ключевых моментов патогенеза в развитии послеоперационных осложнений является снижение локальной резистентности тканей после хирургической агрессии, а особенно при запланированном оставлении инородного тела (шовный материал, имплантат, аппарат). В крупном клиническом исследовании (n=1326), установлено, что воспалительный ответ в виде повышения интерлейкина-6, интерлейкина-1, *С*-реактивного белка, фибриногена повышается в первые 24 часа после операции и нормализуется только на 7 сутки; особо высокий уровень интерлейкина-6 в сыворотке отмечается при использовании протезирующей пластики [23].

Совместно с нашим коллективом давно исследуется и применяется препарат пиримидинового ряда – *ксимедон*, обладающий мембраностабилизирующим, регенераторным, бактериостатическим и иммуностимулирующим действием. Препарат обладает малой токсичностью и большой широтой терапевтического воздействия. Случаев токсических проявлений не констатировалось, несовместимости с другими лекарственными средствами не установлено. Препарат выпускается отечественной промышленностью, а таблетированная форма улучшает приверженность пациента к лечению.

Заключение:

1. Многолетняя практика применения разработанных оригинальных адаптационно-репозиционных аппаратов, основанная на теоретическом уровне, многочисленных экспериментально-анатомических и клинических исследованиях, позволяет обоснованно утверждать, что предложенная концепция гипотракционного аппаратного ушивания ран верна, а методики её исполнения целесообразны в неотложной абдоминальной хирургии.

2. Применение *ксимедона* в периоперационном периоде обеспечивает многоцелевое положительное воздействие на раневой процесс, что особенно важно в случаях использования имплантатов и аппаратного способа закрытия лапаротомных ран.

Литература / References

1. Голиков А.Н. Заживление гранулирующей раны, закрытой швом. М.: Изд-во АМН СССР, 1951. 160 с. / Golikov AN. Zazhivlenie granuliruyushchey rany, zakrytoy shvom [Healing of a granulating wound closed with a suture]. Moscow: Izd-vo AMN SSSR; 1951. Russian.

2. Егиев В.Н. Шовный материал // Хирургия. 1998. № 3. С. 33–38 / Egiev VN. Shovnyy material [Suture material]. Khirurgiya. 1998;3:33-8. Russian.

3. К вопросу о влиянии дозированного тканевого растяжения на концентрацию гипоксией-индуцибельного фактора (*HIF-1α*) в дистрагируемом лоскуте / Багрянцев М.В., Павленко И.В., Щелчкова Н.А., Миронов Н.А., Рябков М.Г. [и др.] // Журнал экспериментальной и клиниче-

ПУБЛИКАЦИЯ ОТОЗВАНА 11.05.2020

ской хирургии. 2017. № 4. С. 283–287 / Bagryantsev MV, Pavlenko IV, Shchelchkova NA, Mironov NA, Ryabkov MG, et al. K voprosu o vliyanii dozirovannogo tkanevogo rastyazheniya na kontsentratsiyu gipoksiey-indutsibel'nogo faktora (HIF-1α) v distragiruemom loskute [On the effect of dosed tissue stretching on the concentration of hypoxia-inducible factor (HIF-1A) in the distractible flap]. Zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii. 2017;4:283-7. Russian.

4. Лисовская С.Н. О показаниях к наложению хирургического узла // Вестник хирургии. 1936. Т. 42. С. 7–10 / Lisovskaya SN. O pokazaniyakh k nalozheniyu khirurgicheskogo uzla [About indications for the imposition of a surgical node]. Vestnik khirurgii. 1936;42:7-10. Russian.

5. Кудыкин М.Н., Бесчастнов В.В., Рябков М.Г., Багрянцев М.В., Спиридонов А.А., Тихонова О.А., Дезорцев И.Л., Соколов М.А. Особенности кислородного гомеостаза в процессе репаративной регенерации у больных сахарным диабетом (обзор литературы) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2017. № 3 (62). С. 59–66 / Kudykin MN, Beschastnov VV, Ryabkov MG, Bagryantsev MV, Spiridonov AA, Tikhonova OA, Dezortsev IL, Sokolov MA. Osobennosti kislorodnogo gomeostaza v protsesse reparativnoy regeneratsii u bol'nykh sakharnym diabetom (obzor literatury) [Features of oxygen homeostasis in the process of reparative regeneration in patients with diabetes mellitus (literature review)]. Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii. 2017;3(62):59-66. Russian.

6. Лаврешин П.М., Ефимов А.В., Гобеджишвили В.К., Жерносенко А.О., Гобеджишвили В.В., Юсупова В.В. Послеоперационные вентральные грыжи: выбор пластики грыжевых ворот // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015. № 2. С. 61–63 / Lavreshin PM, Efimov AV, Gobedzhishvili VK, Zhernosenko AO, Gobedzhishvili VV, Yusupova VV. Posleoperatsionnye ventral'nye gryzhi: vybor plastiki gryzhevykh vorot [Postoperative ventral hernias: choice of hernia gate plastic surgery]. Vestnik Natsional'nogo medico-khirurgicheskogo Tsentra im. NI Pirogova. 2015;2:61-3. Russian.

7. Подачин П.В., Савельев В.С., Филимонов М.И., Ступин В.А. Релапаротомия в хирургии распространенного перитонита // Инфекции в хирургии. 2007. № 3. С. 6–13 / Podachin PV, Savel'ev VS, Filimonov MI, Stupin VA. Relaparotomiya v khirurgii rasprostranennogo peritonita [Relaparotomy in common peritonitis surgery]. Infektsii v khirurgii. 2007;3:6-13. Russian.

8. Рецидивные грыжи после протезной пластики (обзор литературы) / Калиш Ю.И., Аметов Л.З. [и др.] // Хирург. 2015. №10. С. 9 / Kalish YuI, Ametov LZ, et al. Retsidivnye gryzhi posle proteznoy plastiki (obzor literatury) [Recurrent hernias after prosthetic plastic surgery (literature review)]. Khirurg. 2015;10:9. Russian.

9. Рябков М.Г. Тактика при интраабдоминальной гипертензии у больных с острыми заболеваниями органов брюшной полости // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 3. С. 48–54 / Ryabkov MG. Taktika pri intraabdominal'noy gipertenzii u bol'nykh s ostrymi zabolevaniyami organov bryushnoy polosti [Haemorrhage intra-abdominal hypertension in patients with acute diseases of abdominal cavity organs]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2013;3:48-54. Russian.

10. Сапожников Л.С. Из курса оперативной хирургии о наложении швов. Казань, 1914. 53 с. / Sapozhnikov LS. Iz kursa operativnoy khirurgii o nalozhenii shvov [From the course of operative surgery on sutures]. Kazan'; 1914. Russian.

11. Слепцов И.В., Черников Р.А. Узлы в хирургии. СПб.: Салит-Медкнига, 2000. 176 с. / Sleptsov IV, Chernikov RA. Uzly v khirurgii [Nodes in surgery]. SPb.: Salit-Medkniga; 2000. Russian.

12. Чадаев А.П., Климиашвили А.Д. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. С. 123–124 / Chadaev AP, Klimiashvili AD. Sovremennye metodiki mestnogo medikamentoznogo lecheniya infitsirovannykh ran [Modern methods of local medical treatment of infected wounds]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002;10:123-4. Russian.

13. Antoniou S.A., Muysoms F.E., Bury K., Campanelli G., Conze J., Cuccurullo D., de Beaux A.C., Deerenberg E.B., East B., Fortelny R.H., Gillion J.F., Henriksen N.A., Israelsson L., Jairam A., Jänes A., Jeekel J., López-Cano M., Miserez M., Morales-Conde M., Sanders D.L., Simons M.P., Śmietański M., Venclauskas L., Berrevoet F. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions // Hernia. 2015. Vol. 19. P. 1–24 / Antoniou SA, Muysoms FE, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, de Beaux AC, Deerenberg EB, East B, Fortelny RH, Gillion JF, Henriksen NA, Israelsson L, Jairam A, Jänes A, Jeekel J, López-Cano M, Miserez M, Morales-Conde M, Sanders DL, Simons MP, Śmietański M, Venclauskas L, Berrevoet F. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. Hernia. 2015;19:1-24.

14. Dhaigude B.D., Shree S., Shah P., Francis M., Patel K. Metta Post-operative wound complications following emergency and elective abdominal surgeries // Int. Surg J. 2018. Vol. 5. P. 232–237 / Dhaigude BD, Shree S, Shah P, Francis M, Patel K. Metta Post-operative wound complications following emergency and elective abdominal surgeries. Int. Surg J. 2018;5(1):232-7.

15. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370, N13. P. 1198–1208 / Magill SS, Edwards JR, Bamberg W. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N. Engl. J. Med. 2014;370(13):1198-208.

16. Murtaza B., Saeed S., Shareef M.A. Post-operative complications in emergency vs. elective laparotomies at a peripheral hospital // J. Ayub. Medical College, Abbottabad. 2010. Vol. 22. P. 42–47 / Murtaza B, Saeed S, Shareef MA. Post-operative complications in emergency vs. elective laparotomies at a peripheral hospital. J. Ayub. Medical College, Abbottabad. 2010;22:42-7.

17. Nwankwo E., Edino S. Seasonal variation and risk factors associated with surgical site infection rate in Kano, Nigeria // Turk J. Med Sci. 2014. Vol. 44, N4. P. 674–680 / Nwankwo E, Edino S. Seasonal variation and risk factors associated with surgical site infection rate in Kano, Nigeria.Turk J. Med Sci. 2014;44(4):674-80.

18. Olive C.M. Mechanisms underlying betweenhospital variation in mortality after emergency laparotomies in England and Wales: A structure - process analysis. University College London PhD, 2016. P. 368–375 / Olive CM. Mechanisms underlying betweenhospital variation in mortality after emergency laparotomies in England and Wales: A structure - process analysis. University College London PhD; 2016.

19. Poruk K., Azoury S., Farrow N., Hu Q., Soares K., Hicks C., Azar F., Rodriguez-Unda N., Cornell P., Burce K., Cooney C., Nguyen H., Eckhauser F. Postoperative abdominal wound infection – epidemiology, risk factors, identification, and management // Chronic Wound Care Management and Research. 2015. Vol. 2. P. 137–148 / Poruk K, Azoury S, Farrow N, Hu Q, Soares K, Hicks C, Azar F, Rodriguez-Unda N, Cornell P, Burce K, Cooney C, Nguyen H, Eckhauser F. Postoperative abdominal wound infection – epidemiology, risk factors, identification, and management. Chronic Wound Care Management and Research. 2015;2:137-48.

20. Postoperative wound infection: a surgeon's dilemma / Ahmed M., Alam S.A. [et al.] // Pak. J. Surg. 2007. Vol. 23. P. 41–47 / Ahmed M, Alam SA, et al. Postoperative wound infection: a surgeon's dilemma. Pak. J. Surg. 2007;23:41-7.

21. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery / Sorensen L.T., Hemmingsen U., Kallehave U., Wille Jorgenson P., Kjaergaard J., Moller L.N. [et al.] // Ann. Surg. 2005. Vol. 241, N4. P. 654–658 / Sorensen LT, Hemmingsen U, Kallehave U, Wille Jorgenson P, Kjaergaard J, Moller LN, et al. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. Ann. Surg. 2005;241(4):654-8.

ПУБЛИКАЦИЯ ОТ ЗАПРЕТА 11.05.2020

22. Saxena A., Singh M.P., Brahmachari S., Banerjee M. Surgical site infection among postoperative patients of tertiary care centre in Central India: A prospective study // Asian J. Biomed Pharmaceut Sci. 2013. Vol. 3. P. 41–44 / Saxena A, Singh MP, Brahmachari S, Banerjee M. Surgical site infection among postoperative patients of tertiary care centre in Central India: A prospective study. Asian J. Biomed Pharmaceut Sci. 2013;3:41-4.

23. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review / Kokotovic D., Burcharth J. [et al.] // Langenbeck's Archives of Surgery. 2017. Vol. 402, Issue 7. P. 1023–1037 / Kokotovic D, Burcharth J, et al. Systemic inflammatory response after hernia repair: a systematic review. Langenbeck's Archives of Surgery. 2017;402(7):1023-37.

24. Smith R.S., Loftus T.J., Efron P.A., Bala T.M., Rosenthal M.D., Croft C.A., Walters M.S., Moore F.A., Mohr A.M., Brakenridge S.C. The impact of standardized protocol implementation for surgical damage control and temporary abdominal closure after emergent laparotomy // J. Trauma Acute Care Surg. 2018. URL: https://journals.lww.com/jtrauma/ Abstract/publishahead/The_impact_of_standardized_protocol_implementation.98450.aspx (дата обращения: 02.03.2019). / Smith RS, Loftus TJ, Efron PA, Bala TM, Rosenthal MD, Croft CA, Walters MS, Moore FA, Mohr AM, Brakenridge SC. The impact of standardized protocol implementation for surgical damage control and temporary abdominal closure after emergent laparotomy. J. Trauma Acute Care Surg. 2018. available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract /publishahead/The_i mpact_of_standardized_protocol_implementation.98450.aspx.

25. Vacuum-assisted closure (VAC) for postoperative secondary peritonitis: Effect on bacterial load as well as local and systemic cytokine response (initial results) / Jannasch O., Meyer F., Fuellert A. [et al.]// Pol Przegl Chir. 2018. Vol. 90, N5. P. 27–35 / Jannasch O, Meyer F, Fuellert A, et al. Vacuum-assisted closure (VAC) for postoperative secondary peritonitis: Effect on bacterial load as well as local and systemic cytokine response (initial results). Pol Przegl Chir. 2018;90(5):27-35.

Библиографическая ссылка:
Измайлов С.Г., Лукоянычев Е.Е., Спиридонов В.И., Панюшкин А.В., Морозова А.И., Багрянцев М.В., Емельянов В.А. Инструментально-фармакологическая комбинация в предупреждении раневой инфекции в неотложной абдоминальной хирургии (обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 31–35. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16417.

Bibliographic reference:
Izmajlov SG, Lukojanychev EE, Spiridonov VI, Panjushkin AV, Morozova AI, Bagrjancev MV, Emel'janov VA. Instrumental'no-farmakologicheskaya kombinatsiya v preduprezhdenii ranevoy infektsii v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii (obzor) [Instrumental and pharmacological combination in the prevention of wound infection in emergency abdominal surgery (review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:31-35. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16417. Russian.

ПУБЛИКАЦИЯ ОТОЗВАНА 11.03.2020

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 36–41
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 36–41

УДК: 616-089.5-031.84 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16611

ВЫБОР МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА ПРИ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

А.М. МОРОЗОВ, Ю.Е. МИНАКОВА, А.Н. СЕРГЕЕВ, П.Г. ПРОТЧЕНКО, М.А. ПАХОМОВ

Тверской государственный медицинский университет, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. В работе приведены характеристики наиболее распространенных местных анестетиков, а также выделяются препараты наиболее подходящие для местной анестезии. Для компиляции основных фактов был проведен классический анализ литературы. Изучался материал наиболее актуальных и современных публикация, содержащих информацию об известных свойствах местных анестетиков, их фармакокинетике, фармакодинамике, и способе применения. Поиск производился как среди печатных издательств, так и в интернет-сети. На основе полученных данных проводился сравнительный анализ полезных свойств и возможных побочных реакций, на основе которого выделялся наиболее оптимальный препарат. Было выявлено несколько наиболее значимых критериев выбора препарата: мощность, длительность латентного периода, длительность эффекта, токсичность. Анестетик будет применяться для местной анестезии во время оперативного вмешательства, следовательно, препарат должен быть достаточно мощным, с коротким латентным периодом, чтобы быстро действовать и эффективно убирать чувствительность. Кроме того, он должен обладать достаточно длительным эффектом, позволяющим ограничиться однократным введением препарата во время затяжной операции без использования наркоза, а также быть менее токсичным. Мы рассмотрели семь различных местноанестезирующих препаратов: новокаин, лидокаин, дикаин, анестезин, артикаин, мепивокаин и бупивокаин. Сравнительный анализ показал, что на новокаин весьма часто возникают аллергические реакции, а лидокаин обладает малым временем действия. Дикаин является весьма токсичным, что так же исключает его применение для проводниковой, инфильтрационной и эпидуральной анестезии. Анестезин плохо растворим в воде, что не позволяет применять его парентерально. ***Заключение.*** При прочих достоинствах, наибольшим коэффициентом соотношения мощности к токсичности обладает артикаин, что делает его препаратом выбора для местной анестезии.

Ключевые слова: оперативное вмешательство, обезболивание, местные анестетики.

CHOICE OF LOCAL ANESTHETICS IN LOCAL ANESTHESIA

A.M. MOROZOV, Yu.E. MINAKOVA, A.N. SERGEEV, P.G. PROTCHENKO, M.A. PAKHOMOV

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

Abstract. The review provides the characteristics of the most common local anesthetics, as well as the most suitable preparations for local anesthesia. To compile the basic facts, a classical literature analysis was carried out. The material of the most relevant and modern publication was studied, it contain an information on the known properties of local anesthetics, their pharmacokinetics, pharmacodynamics, and method of application. The search was carried out both among print publishers and on the Internet. Based on the obtained data, a comparative analysis of beneficial properties and possible adverse reactions was revealed, on the basis of which the most optimal drug was isolated. We identified the most significant criteria for choosing a drug were: power, latency, duration of effect, toxicity. The anesthetic will be used for local anesthesia during surgery, therefore, the drug must be powerful enough with a short latent period to act quickly and effectively remove sensitivity. In addition, it should have a sufficiently long-lasting effect, allowing it to be limited to a single administration of the drug during a prolonged operation without the use of anesthesia, and also be less toxic. We examined seven different topical anesthetics: novocaine, lidocaine, dicaine, anestezin, articaine, mepivocaine and bupivocaine. A comparative analysis showed that allergic reactions to novocaine very often occur, and lidocaine has a short duration of action. Dicain is very toxic, which also excludes its use for conduction, infiltration and epidural anesthesia. Anestezin is poorly soluble in water, which does not allow its parenteral use. ***Conclusion.*** With other advantages, articaine has the highest power-to-toxicity ratio, making it the drug of choice for local anesthesia.

Keywords: surgery, anesthesia, local anesthetics.

Введение. Боль – это субъективное ощущение и в то же время важная адаптационная реакция организма, направленная на мобилизацию защитных сил для сохранения его целостности и здоровья. Кроме того, боль – предупредительный сигнал, являющийся индикатором чрезмерных нагрузок на организм. В нейрофизиологическом плане чувство боли является продуктом взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма, и их баланс позволяет адекватно воспринимать степень повреждения организма в виде различной интенсивности ощущения [14,20].

Зачастую, боль является не желательной физиологической реакцией, и её устранение только способствует выздоровлению пациента. Так, например, чтобы снизить болезненные ощущения при обработки ран растворами анестетиков к ним добавляют анестетики [11,19]. Сами анестетики уже обладают преимуществами перед другими противомикробными препаратами, например в отличии от антибиотиков они действуют на более широкий спектр патогенных микроорганизмов. Кроме того к анестетикам почти не развивается резистентность, чего нельзя сказать об антибиотиках [18]. А добавление местных анестетиков, делает их наиболее применяемыми препаратами при обработке раневой поверхности [12].

Но преимущественно местные анестетики применяются при оперативном лечении. Хирургическая операция является для организма не только болью, но и агрессией, которой подвергается организм при рассечении тканей организма скальпелем, вызы-

вающей целый ряд нежелательных побочных реакций, среди которых психоэмоциональное возбуждение, рефлекторные реакции, заключающиеся в нарушении гемодинамики, водно-электролитического баланса, а также само повреждение покровов организма и внутренних органов [9,10]. Все эти понятия объединяются под термином «операционный стресс». Современные способы обезболивания предусматривают не только устранение боли, что является необходимым, но и регулируют основные функции организма во время хирургической операции [5]. Так же важна концепция адекватного послеоперационного обезболивания, улучшающая самочувствие пациентов и ускоряющих их дальнейшее выздоравление [3].

Во время проведения оперативных вмешательств на конечностях и органах малого таза можно ограничиться местной анестезией: проводниковой или эпидуральной [7]. Сущность местной анестезии заключается в блокаде болевых импульсов из области операции, осуществляемой на разных уровнях, начиная от нервных рецепторов и завершая сегментами спинного мозга. Блокаду болевых импульсов могут вызывать не только фармакологические вещества, но и физические факторы: холод (например, поверхностная анестезии этилхлоридом); электроаналгезия; электроакупунктура. Однако наибольшей эффективностью, безусловно, обладает фармакологическая местная анестезия. Блокаду проводят инфильтрирую пространство вокруг нервного пучка растворами *местных анестетиков* (МА) или вводя их в эпидуральное пространство [22]. И сразу возникает вопрос о том, какой местноанестезирующий препарат использовать, и в какой концентрации.

В работе приведено сравнение местноанестезирующих препаратов по ряду признаков, наиболее важных для применения в медицине, а именно для проведения блокад. Для компиляции основных фактов применялся метод анализа литературы. Изучался материал из наиболее современных и актуальных публикаций, содержащих информацию по местноанестезирующим препаратам, механизмам их действия, начало и продолжительность эффекта, а также побочным эффектам. Поиск осуществлялся не только среди печатных источников, но также и в интернет-сети.

Местные анестетики появились сравнительно недавно – во второй половине IXX века. Токсичность большинства общих анестетиков, таких как эфир и хлороформ, а также необходимость уменьшения чувствительности тканей только в месте проведения оперативного вмешательства толкали хирургов на различные ухищрения. Например, локальную гипотермию тканей посредством льда, который иногда смешивали с солью для усиления эффекта. К сожалению, такая местная анестезия была частичной и непродолжительной. Изобретение Фрэнсисом Риндом в 1844 году полой иглы дало толчок в развитии парентеральных путей введения препаратов [16,24]. В 1855 году Александр Вуд впервые предпринял попытку лечения приступов невралгических болей прямым введение раствора морфина в область нервного ствола. Попытка оказалась успешной и выход статьи «Новый метод лечения невралгий путем прямого введения опиатов в болевые точки» произвел фурор в научной общественности [8]. Именно с этого момента активно начала развиваться местная анестезия.

На данный момент существует около 14 соединений обладающих местноанестезирующей активностью и применяющихся в медицине: артикаин, тетракаин, прокаин, броманилиддиэтиламинопропановая кислота, проксиметакаин, бупивакаин, бензокаин, диклонин, кокаин, диметиламиноэтиловый эфир п-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид, мепивакаин, прамокаин, лидокаин, оксибупрокаин [1]. На основе данных соединений получают лекарственные препараты, обладающие местноанестезирующей активностью.

Механизм действия местных анестетиков достаточно изучен. Все местные анестетики представлены молекулой сложного эфира или амида. И наличие функциональных групп, в частности аминогруппы (за исключением бензокаина), делает молекулы местных анестетиков слабыми основаниями. Благодаря этому они могут находится в двух состояниях: ионизированном и не ионизированном. Неионизированное состояние характеризуется липофильностью молекулы вещества и её способностью свободно проходить через мембраны клеток, представленные билипидным слоем. В тоже время, ионизированная форма является гидрофильной и не способна проникать в клетку, кроме как по специальным каналам, но является более реактогенной и имеет свойство связываться с рецепторами мембраны, в частности ионных каналов [17].

В неионизированном виде молекулы анестетика проходят через мембрану нервной клетки или оболочку аксона. В цитоплазме клетки происходит ионизация, что ведет к образованию катионов анестетика, а они в свою очередь связываются с рецепторами внутренней части Na^+-каналов и блокируют их. Блокировка Na^+-каналов приводит к подавлению механизмов деполяризации мембраны, что влечет за собой невозможность достижения порогового потенциала и в конечном итоге нарушает проведение нервного импульса [2,13].

В фармакологии выделяют следующие ключевые свойства местных анестетиков.

Мощность – данный показатель определяется способностью растворяться в жирах (то есть проходить через мембрану клетки), а также *константой диссоциации* (*pK*).

Длительность латентного периода – это время от введения вещества в ткани, до развития анестезирующего эффекта. Он зависит концентрации раствора, а также от константы диссоциации. Дело в том, что переход молекулы вещества из неионизированной в ионизированную форму в водном растворе наиболее полно происходит при смещении

значения *водородного показателя* (*pH*) в более кислую или более щелочную сторону. Но в более кислой среде аминогруппа получает дополнительный протон, ионизируется и вещество уже не способно проходить сквозь мембрану клеток. В то же время, в более щелочной среде почти не наступает ионизации молекул МА, и они не способны связываться с рецепторами Na^+-каналов. *pK* соответствует значению *pH* при котором вещество находиться в равновесном состоянии между ионизированной и неионизированной формой и способно как проникать через мембраны клеток, так и связываться с рецепторами Na^+-каналов. И чем ближе *pK* к физиологическому *pH*, тем быстрее наступает эффект [2].

Длительность эффекта МА характеризуется прежде всего стойкостью связи с рецепторами Na^+-каналов, а также с *pK*, скоростью локального кровотока и скоростью разрушения вещества в организме.

Токсичность МА прежде всего обусловлена концентрацией и объемом введенного препарата, жирорастворимостью, а также способностью связываться с белками крови, поскольку связанные МА системной токсичности не оказывают.

Возьмем в основу сравнения данные критерии: мощность, длительность латентного периода и эффекта, токсичность. Сравним МА различных групп по данным критериям и поймем, какой наиболее удобен и целесообразен для проведения блокады. Следует отметить, что необходимо быстрое начало действия местное анестезии, чтобы уменьшить общее время операции. Вещество не было токсичным для и действовать преимущественно избирательно на чувствительные нервные волокна. Так же необходимо чтобы анестезирующий эффект продолжался достаточно длительное время, необходимое проведения манипуляций хирурга с тканями. То есть, препаратом выбора будет МА обладающий коротким латентным периодом, и в то же время длительным эффектом, быть достаточно мощным и по возможности менее токсичным.

Первым из современных анестетиков был получен *новокаин*, он намного менее токсичнее других анестетиков, поэтому его токсичность и мощность принимают за единицу. Именно с ним будем сравнивать остальные анестетики. Но что бы понимать с чем сравнивать, опишем его действие.

Новокаин – анестетик эфирного ряда, являющийся гидрохлоридом диэтиламиноэтилового эфира парааминобензойной кислоты. Для проводниковой анестезии используют в виде 1-2% раствора. Продолжительность анестезии составляет от 30 минут до 1 часа. Максимальная разовая доза составляет до 1000 мг, желательно сочетать с вазоконстрикторами, поскольку обладает сосудорасширяющим эффектом [1,4]. К сожалению он малопригоден для проводниковой анестезии, поскольку является недостаточно мощным, а также является признанным сильным аллергеном и находится на 4 месте среди препаратов, вызывающих анафилактический шок (возможно данная статистика из-за широкого распространения новокаина и частого его применения).

Лидокаин (ксикаин) – МА, наиболее известный представитель группы амидов. Широко применяется для всех видов анестезии в концентрации 1-3%. По анестезирующей активности превосходит новокаин в 2,5 раза и действует вдвое продолжительней от 2 до 4 часов. Латентные период составляет всего 2-5 минут. Также, как и новокаин, рекомендуется сочетать с *вазоконстрикторами* (ВК), например, адреналином, поскольку не обладает вазодилатирующим эффектом [1]. Высшие разовые дозы *лидокаина* 500 мг без адреналина и до 1000 мг совместно с вазоконстрикторами. Токсичность лидокаина растет пропорционально росту силы препарата – в 2 раза более токсичнее новокаина. Резорбтивное действие проявляется в противосудорожном и антиаритмическом эффекте.

Дикаин (тетракаин) – представитель сложноэфирных МА. Анальгезирующий эффект превосходит новокаин в 8 раз, но токсичность препарата более чем в 10 раз превосходящая новокаиновую ограничивает применение данного препарата только в ЛОР практике для анестезии слизистых [1].

Анестезин (бензокаин) – анестетик представляющий 4-Аминобензойной кислоты этиловый эфир. В силу малой растворимости в воде не может быть применен для проводниковой анестезии [1].

Артикаин – МА, являющийся амидом. Хорошо растворим в воде, вследствие чего достаточно быстро проникает через мембрану нервной клетки или аксона и создает внутриклеточно высокие концентрации, чем обусловлен короткий латентный период, составляющий 1-3 минуты, и мощность действия. А высокое значение связи с белками плазмы позволяет не допустить системной токсичности. В отличии от других представителей амидных анестетиков, артикаин не проникает через плацентарный и *гематоэнцефалический барьеры* (ГЭБ). Это связано в первую очередь с относительной плохой проницаемостью эндотелия сосудов для аритикаина, а значит препарат плохо проникает в кровоток и дольше задерживается в месте введения [6,15]. Побочные реакции возникают достаточно редко, что позволяет использовать его у беременных и детей.

Мепивакаин – так же является представителем группы замещенных амидов. По силе действия и токсичности сравним с лидокаином [23]. В отличии от других анестетиков не расширяет, а суживает сосуды, что позволяет использовать его в концентрации до 3% без добавления адреналина [1].

Бупивакаин – сильный местный анестетик, из класса замещенных амидов. По силе действия превосходит новокаин в 4-8 раз. Является одним из самых длительно действующих МА. Но следует помнить, что он так же токсичнее новокаина в 5-6 раза. Применяется в виде 0,25% раствора. Максимальная общая концентрации в организме 2 мг/кг массы тела [21,25].

Наиболее полное представление о анестетике может дать коэффициент отношения мощности к

токсичности препарата. Рассчитывается относительно новокаина, мощность и токсичность которого приняты за единицу (табл.).

Таблица

Сравнительная характеристика местных анестетиков

Показатель	новокаин	лидокаин	мепивакаин	артикаин	бупивакаин	дикаин
pK (константа диссоциации)	8,9	7,9	7,7	7,8	8,1	8,6
связь с белками плазмы (%)	5 – 7	65	78	95	95	80-90
Относительная мощность	1	2,5	2,5	4	8	8
относительная токсичность	1	2	2	1,5	6	10
отношение мощности к токсичности	1	1,25	1,25	2,67	1,33	0,8
Начало действия	медленно	быстрое	быстрое	быстрое	среднее	быстрое
длительность анестезии без ВК (мин)	15-30	30-45	45-90	45-60	180	15-30
Длительность анестезии с ВК (мин)	60	130	360	240	600	-

Из приведенных в таблице данных можно видеть, что отношение силы действия к токсичности наибольший у артикаина, поскольку он обладает токсичностью меньшей чем лидокаин, но в то же время большей мощностью. Так же можно заметить, что *артикаин* в отличие от *новокаина* и *бупивакаина* обладает меньшим латентным периодом. В сравнении с новокаином большей продолжительностью действия. Кроме указанного, он не оказывает выраженного системного токсического действия и не способен проникать через ГЭБ и плацентарный барьер. Именно совокупность данных факторов позволяет сделать именно *артикаин* препаратом выбора для местной анестезии.

Выводы. Ежегодно проводятся множество хирургических вмешательств в организм человека, и далеко не все из них требуют полного выключения сознания, то есть применения наркоза. Довольно часто адекватного обезболивания можно добиться посредствам местной анестезии. Именно от качества обезболивания зависит будет ли пациент чувствовать боль. Проведенное исследование материалов на представленную тему показало, что наиболее лучшим вариантом для местной анестезии является артикаин, обладающий наилучшим коэффициентом мощность/токсичность и другими немаловажными характеристиками. В врач может использовать любой доступный, подходящий местный анестетик, но если есть выбор, почему бы не воспользоваться лучшим из них для решения данной проблемы.

Литература / References

1. Базарбаев Н.Р., Бакиев Б.А., Базарбаев К.Р., Шукпаров А.Б., Умаров А.М., Жартыбаев Р.Н., Бакиев А.Б. Характеристика местноанестезирующих средств, применяемых при стоматологических вмешательствах // Здравоохранение кыргызстана. 2014. №1. С. 114–117 / Bazarbaev NR, Bakiev BA, Bazarbaev KR, Shukparov AB, Umarov AM, Zhartybaev RN, Bakiev AB. Kharakteristika mestnoanesteziruyushchikh sredstv, primenyaemykh pri stomatologicheskikh vmeshatel'stvakh [Characteristics of local anesthetics used in dental interventions]. Zdravookhranenie kyrgyzstana. 2014;1:114-7. Russian.

2. Васильев Ю.Л. Влияние водородного показателя раствора местного анестетика на успех местной анестезии в стоматологии. Актуальные вопросы стоматологии: Сборник научных трудов, посвященный основателю кафедры ортопедической стоматологии КГМУ профессору Исааку Михайловичу Оксману. Казань, 2018. С. 60–63 / Vasil'ev YuL. Vliyanie vodorodnogo pokazatelya rastvora mestnogo anestetika na uspekh mestnoy anestezii v stomatologii. Aktual'nye voprosy stomatologii: Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyy osnovatelyu kafedry ortopedicheskoy stomatologii KGMU professoru Isaaku Mikhaylovichu Oksmanu [Influence of the hydrogen index of the local anesthetic solution on the success of local anesthesia in dentistry. Topical issues of dentistry: a Collection of scientific papers dedicated to the founder of the Department of orthopedic dentistry of KSMU, Professor Isaac Mikhailovich OKS-Manu]. Kazan'; 2018. Russian.

3. Гаджиев А.И. Местная анестезия - эффективный способ стимуляции заживления ран // Лазерная медицина. 2014. №4. С. 15–16 / Gadzhiev AI. Mestnaya anesteziya - effektivnyy sposob stimulyatsii zazhivleniya ran [Local anesthesia is an effective way to stimulate wound healing]. Lazernaya meditsina. 2014.;4:15-6. Russian.

4. Гацан В.В., Кабанок К.В. Изучение ассортимента, характеристики препаратов местных анестетиков с целью их последующего использования в различных отделениях медицинских организаций // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-2. С. 465 / Gatsan VV, Kabanok KV. Izuchenie assortimenta, kharakteristiki preparatov mestnykh anestetikov s tsel'yu ikh posleduyushchego ispol'zovaniya v razlichnykh otdeleniyakh meditsinskikh organizatsiy [Study of the range and characteristics of local anesthetic preparations for their subsequent use in various departments of medical organizations]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;2-2:465. Russian.

5. Дурандин Н.П., Исаков Ю.Г., Подгорнова Р.Ф., Курбатов Н.Н., Рыжов Е.С., Живаева Л.М., Панов Ю.А. Проводниковая анестезия в хирургии кисти // Тольяттинский медицинский консилиум. 2013. №1-2. С. 48–52 / Durandin NP, Isakov YuG, Podgornova RF, Kurbatov NN, Ryzhov ES, Zhivaeva LM, Panov YuA. Provodnikovaya aneste-ziya v khirurgii kisti [Conduction anesthesia in hand surgery]. Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium. 2013;1-2:48-52. Russian.

6. Иощенко Е.С., Брусницына Е.В., Нерсесян П.М., Закиров Т.В., Ожгихина Н.В. Использование 4% артикаина в сочетании с эпинефрином (1 : 100 000 и 1 : 200 000) в практике детского стоматолога // Проблемы стоматологии. 2014. №6. С. 48–52 / Ioshchenko ES, Brusnitsyna EV, Nersesyan PM, Zakirov TV, Ozhgikhina NV. Ispol'zovanie 4% artikaina v sochetanii s epinefrinom (1 : 100 000 i 1 : 200 000) v praktike detskogo stomatologa [The use of 4% articaine in combination with epinephrine (1: 100,000 and 1 : 200,000) in the practice of a pediatric dentist and]. Problemy stomatologii. 2014;6:48-52. Russian.

7. Казанин А.А., Загреков В.И. Анестезиологическое обеспечение больных с синдромом "диабетическая стопа" и критической ишемией нижних конечностей // Медицина. 2018. №1(21). С. 42–71 / Kazanin AA, Zagrekov VI. Anesteziologicheskoe obespechenie bol'nykh s sindromom "diabeticheskaya stopa" i kriticheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey [Anesthetic support for patients with diabetic foot syndrome and critical lower limb ischemia]. Meditsina. 2018;1(21):42-71. Russian.

8. Котляров С.Н., Александрова Л.Н. История создания шприца // Наука молодых - Eruditio juvenium. 2016. №2. С. 41–48 / Kotlyarov SN, Aleksandrova LN. Istoriya sozdaniya shpritsa [History of the syringe]. Nauka molodykh - Eruditio juvenium. 2016;2:41-8. Russian.

9. Морозов А.М., Пахомов М.А., Пельтихина О.В., Кадыков В.А., Мохов Е.М. Устройство для ограничения глубины рассечения тканей. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись № 01-118 13.05.2019 / Morozov AM, Pakhomov MA, Pel'tikhina OV, Kadykov VA, Mokhov EM. Device for limiting the depth of tissue dissection. Tver state medical University. Deposited manuscript # 01-118 13.05.2019. Russian.

10. Морозов А.М., Пахомов М.А., Пельтихина О.В., Кадыков В.А., Мохов Е.М. Скальпель с регулируемой глубиной рассечения. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись № 01-120 13.05.2019 / Morozov AM, Pakhomov MA, Pel'tikhina OV, Kadykov VA, Mokhov EM. Scalpel with adjustable cutting depth. Tver state medical University. Deposited manuscript # 01-120 13.05.2019. Russian.

11. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И., Булохова В.Н. Метод промывания ран. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись №01-133 02.10.2019 / Sergeev AN, Morozov AM, Kadykov VA, Askerov EM, Pakhomov MA, Gorodnichev KI, Bulokhova VN. Method of wound washing. Tver state medical University. Deposited manuscript #01-133 02.10.2019. Russian.

12. Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И. Модернизированный способ обработки ран. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись №01-137 02.10.2019 / Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, Pakhomov MA, Gorodnichev KI. Modernized method of wound treatment. Tver state medical University. Deposited manuscript #01-137 02.10.2019. Russian.

13. Овечкин А.М. Клиническая фармакология местных анестетиков: классические представления и новые перспективы применения в интенсивной терапии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013. Т. 7, № 3. С. 6–15 / Ovechkin AM. Klinicheskaya farmakologiya mestnykh anestetikov: klassicheskie predstavleniya i novye perspektivy primeneniya v intensivnoy terapii [Clinical pharmacology of local anesthetics: classical concepts and new perspectives for use in intensive care]. Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli. 2013;7(3):6-15. Russian.

14. Овсянников В.Г., Алексеев В.В., Бойченко А.Е., Лабушкина А.В., Алексеева Н.С., Абрамова М.В., Алексеева Н.А., Епифанцев А.В. Острая боль и факторы врожденного иммунитета // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2015. № 2. С. 9–15 / Ovsyannikov VG, Alekseev VV, Boychenko AE, Labushkina AV, Alekseeva NS, Abramova MV, Alekseeva NA, Epifantsev AV. Ostraya bol' i faktory vrozhdennogo immuniteta [Acute pain and factors of innate immunity]. Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii. 2015;2:9-15. Russian.

15. Пищинский И.А., Захарова И.А. Свойства современных местных анестетиков, применяемых для обезболивания в терапевтической стоматологии // Современная стоматология. 2016. № 4 (65). С. 31–34 / Pishchinskiy IA, Zakharova IA. Svoystva sovremennykh mestnykh anestetikov, primenyaemykh dlya obezbolivaniya v terapevticheskoy stomatologii [Properties of modern local anesthetics used for pain relief in therapeutic dentistry]. Sovremennaya stomatologiya. 2016;4(65):31-4. Russian.

16. Рабинович С.А., Васильев Ю.Л. Местная анестезия. История и современность. Москва: ООО "Поли Медиа Пресс", 2016. 178 с. / Rabinovich SA, Vasil'ev YuL. Mestnaya anesteziya. Istoriya i sovremennost' [Local anesthesia. History and modernity]. Moscow: OOO "Poli Media Press"; 2016. Russian.

17. Савченко М.В. Местные анестезирующие средства // Вестник воронежского института высоких технологий. 2015. №2 (15). С. 35–40 / Savchenko MV. Mestnye anesteziruyushchie sredstva [Local anesthetics]. Vestnik voronezhskogo instituta vysokikh tekhnologiy. 2015;2(15):35-40. Russian.

18. Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И., Пельтихина О.В., Морозова О.В. Способ уменьшения болезненности обработки ран. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись №01-134 02.10.2019 / Sergeeva N, Kadykov V A, Askerov EM, Pakhomov M A, Gorodnichev KI, Peltikhina O V, Morozova O V. a Method for reducing the pain of wound treatment. Tver state medical University. Deposited manuscript #01-134 02.10.2019. Russian.

19. Сергеев А.Н., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И., Пельтихина О.В., Грошева А.А. Способ промывания раневой поверхности. Тверской государственный медицинский университет. Депонированная рукопись №01-136 02.10.2019 / Sergeev AN, Kadykov VA, Askerov EM, Pakhomov MA, Gorodnichev KI, Pel'tikhina OV, Grosheva AA. Method of washing the wound surface. Tver state medical University. Deposited manuscript #01-136 02.10.2019. Russian.

20. Черешнева В.А., Литвицкий П.Ф., Цыган В.Н. Клиническая патофизиология. Курс лекций. СпецЛит, Санкт-Петербург, 2015. С. 453-454 / Chereshneva VA, Litvitskiy PF, Tsygan VN. Klinicheskaya patofiziologiya. Kurs lektsiy [Clinical pathophysiology. Course of lectures]. SpetsLit, Sankt-Peterburg; 2015. Russian.

21. Danh K.K., Miller J.M., Scott A.B., K.K., Strasser D., Sane M. Bupivacaine injection remodels extraocular muscles and corrects comitant strabismus // Ophthalmology. 2013. Vol. 120(12). P. 2733–2740. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.06.003 / Danh KK, Miller JM, Scott AB, Strasser D, Sane M. Bupivacaine injection remodels extraocular muscles and corrects comitant strabismus. Ophthalmology. 2013;120(12):2733-40. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.06.003.

22. Eberhart L.H., Weibel S., Jelting Y., Pace N.L., Helf A., Hahnenkamp K., Hollmann M.W., Poepping D.M., Schnabel A., Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 6. P. CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub3. / Eberhart LH, Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Hahnenkamp K., Hollmann MW., Poepping DM., Schnabel A., Kranke P. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD009642. DOI: 10.1002/14651858.CD009642.pub3.

23. Porto G.G., Vasconcelos B.C., Gomes A.C., Albert D. Evaluation of lidocaine and mepivacaine for inferior third molar surgery // Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal. 2007.

Vol. 12(1). P. E60–4 / Porto GG, Vasconcelos BC, Gomes AC, Albert D. Evaluation of lidocaine and mepivacaine for inferior third molar surgery. Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal. 2007;12(1):E60-4.

24. Rynd F. Neuralgia – Introduction of fluid to the nerve (Reported by Mr. Richard Gregory) // Dublin Medical Press. 1845. Vol. 13. P. 167–168 / Rynd F. Neuralgia – Introduction of fluid to the nerve (Reported by Mr. Richard Gregory). Dublin Medical Press. 1845;13:167-8.

25. Hu D., Onel E., Singla N., Kramer WG, Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site // Clinical Drug Investigation. 2013. Vol. 33, N2. P. 109–115. DOI: 10.1007/s40261-012-0043-z / Hu D, Onel E, Singla N, Kramer WG, Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site. Clinical Drug Investigation. 2013;33(2):109-15. DOI: 10.1007/s40261-012-0043-z.

Библиографическая ссылка:
Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Сергеев А.Н., Протченко П.Г., Пахомов М.А. Выбор местного анестетика при местной анестезии // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 36–41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16611.

Bibliographic reference:
Morozov AM, Minakova YuE, Sergeev AN, Protchenko PG, Pakhomov MA. Vybor mestnogo anestetika pri mestnoy anestezii [Choice of local anesthetics in local anesthesia]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:36-41. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16611. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 42–46

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 42–46

УДК: 616.33-002.44-005 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16545

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

В.И. ДАВЫДКИН

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет, ул. Ульянова, д. 26, г. Саранск, 430032, Россия, e-mail: v-dav@mail.ru

Аннотация. В последние годы отмечен рост числа пациентов, поступающих в стационар в критических состояниях, имеющих тяжелые метаболические и системные заболевания и принимающие НПВС, гормональные препараты или антикоагулянты. Кровотечения наблюдаются у 25-50% больных, поступивших в критических состояниях. Особое значение проблема приобретает у людей преклонного возраста, у которых суммируется влияние факторов ульцерогенности. В связи с разногласиями в части подходов к консервативному, эндоскопическому и хирургическому гемостазу существует необходимость определения оптимальной лечебной тактики на основе оценки эффективности гемостаза. ***Цель исследования –*** провести оценку эффективности лечения и медикаментозной профилактики рецидива кровотечений у больных с острыми эрозивно-язвенными повреждениями слизистой желудка. ***Материалы и методы исследования.*** Проведен анализ лечения 118 пациентов с острыми кровотечениями из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка. Для определения степени тяжести кровопотери и определения параметров ОЦК использовали оценочную шкалу А.И. Горбашко. ЭГДС выполняли срочно в течение первых 2 часов от момента госпитализации. Оценку активности кровотечения проводили *по J. Forrest*. Лечение проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества хирургов. ***Результаты и их обсуждение.*** Установлено, что приоритетным при синдроме острого повреждения желудка на фоне критических состояний следует считать проведение интенсивной консервативной терапии, включая патогенетически обоснованную медикаментозную терапию (лечение профильной патологии, коррекция кислородтранспортной функции крови, инъекционные и пероральные формы антисекреторных препаратов) в сочетании с эндоскопическим гемостазом по показаниям. Медикаментозный гемостаз был эффективным в 86,5% случаев, при массивном кровотечении на фоне антитромбоцитарной терапии рекомендуется новосевен. При *FIA* рекомендуется проведение эндоскопического гемостаза в комбинации с пролонгированной внутривенной инфузией ингибиторов протонной помпы. При *FIB FIIB* показан инфильтрационный гемостаз, дополненный антисекреторной терапией. Хирургическое лечение является крайней мерой достижения гемостаза при неэффективности (невозможности) медикаментозного и эндоскопического гемостаза. После паллиативных операций показана антисекреторная терапия в режиме болюсного введения (инфузионной терапии) с переходом на пероральный прием в течение 28 дней с начала лечения. Пути улучшения результатов лечения нами видятся в обязательном применении при критических состояниях современных схем антисекреторной терапии как с лечебной, так и профилактической целью при условии проведения адекватной патогенетической терапии основного заболевания.

Ключевые слова: гастродуоденальное кровотечение, острые эрозии, язва, повреждение слизистой критическое состояние, антисекреторная терапия, профилактика, эндоскопическое лечение.

MEDICINAL THERAPY AND PREVENTION OF BLEEDING HERITAGE IN ACUTE EROSIVE-ULCER INJURIES OF THE MUCOUS STOMACH IN PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS

V.I. DAVYDKIN

National Research Mordovian State University, Ulyanov str., 26, Saransk, 430032, Russia, e-mail: v-dav@mail.ru

Abstract. In recent years, there has been an increase in the number of patients admitted to hospital in critical conditions, having severe metabolic and systemic diseases and those who take NSAIDs, hormonal drugs or anticoagulants. Bleeding is observed in 25-50% of patients admitted in critical conditions. Of particular importance is the problem in elderly people, where the influence of ulcerogenicity factors is summarized. Due to disagreements regarding approaches to conservative, endoscopic and surgical hemostasis, there is a need to determine the optimal therapeutic tactics based on assessing the effectiveness of hemostasis. *The aim* of the study was to evaluate the effectiveness of treatment and drug prevention of recurrence of bleeding in patients with acute erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa.An analysis of the treatment of 118 patients with acute bleeding from acute erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa was performed. To determine the severity of blood loss and determine the BCC parameters, the A. I. Gorbashko rating scale was used. Endoscopy was performed urgently during the first 2 hours from the time of hospitalization. Assessment of bleeding activity was carried out according to J. Forrest. The treatment was carried out in accordance with the clinical recommendations of the Russian Society of Surgeons.*Results and discussion*. It was found that the priority in the syndrome of acute damage to the stomach against the background of critical conditions should be considered intensive conservative therapy, including pathogenetically justified drug therapy (treatment of profile pathology, correction of oxygen transport function of blood, injection and oral forms of antisecretory drugs) in combination with endoscopic hemostasis according to indications. Medical hemostasis was effective in 86.5 % of cases, with massive bleeding in antiplatelet therapy NovoSeven is recommended.For FIA, endoscopic hemostasis is recommended in combination with prolonged intravenous infusion of proton pump inhibitors. When FIB FIIB shows infiltration hemostasis, supplemented with antisecretory therapy. Surgical treatment is an extreme measure of achieving hemostasis with the inefficiency (impossibility) of drug and endoscopic hemostasis. After palliative surgery, antisecretory therapy is indicated in the regimen of bolus administration (infusion therapy) with the transition to oral administration within 28 days from the start of treatment. We see ways of improving treatment results in mandatory use in critical conditions of modern antisecretory therapy regimens for both therapeutic and prophylactic purposes, provided that adequate pathogenetic therapy of the underlying disease is carried out.

Keywords: gastroduodenal bleeding, acute erosion, ulcer, mucosal damage critical condition, antisecretory therapy, prevention, endoscopic treatment.

Актуальность. Острые гастродуоденальные кровотечения остаются сложной клинической проблемой среди абдоминальной патологии из-за высокой заболеваемости пациентов и значительных затрат на лечение [6]. В последние годы отмечен рост числа пациентов, поступающих в стационар в критических состояниях (острая коронарная болезнь, сочетанная и множественная травма, ожоги, инсульты), тяжелыми метаболическими и системными заболевания и принимающими НПВС, гормональные препараты или антикоагулянты [1,4,8,10].

Критическое состояние – это крайняя степень любой патологии, при которой требуется искусственное замещение или поддержка жизненно важных функций. Любое критическое состояние приводит к артериальной гипотонии, централизации гемодинамики, ишемии гастродуоденальной слизистой оболочки, которая, в свою очередь, вызывает повышение ретродиффузии H^+-ионов, ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия [4]. В этой группы больных формируется, как правило, «синдром острого повреждения желудка», впервые описанный Б.Р. Гельфандом и соавт. [2,3]. Он характеризуется морфологическими и функциональными изменениями слизистой оболочки желудка, в т.ч. формированием эрозий (у 40-100%), глубоких или поверхностных язв, гастропареза [3]. При этом, на фоне существующей гипоксии и ишемии слизистой происходит выраженное угнетение факторов защиты при даже минимальном уровне соляной кислоты [1,8].

Частота гастродуоденальных кровотечений достигает 25-50% среди больных, поступивших в критическом состоянии [11]. Ряд же авторов считают, что кровотечения происходят еще чаще, чем диагностируются и имеют паренхиматозный характер. В большинстве случаев протекают субклинически и не приводят к существенным гемодинамическим нарушениям. Однако, даже клинически не явные кровотечения приводят к острой постгеморрагической анемии; при этом риск наступления госпитальной смерти увеличивается в 1,5 раза и риск рецидива кровотечения – в 4 раза [2,3,7]. До настоящего времени несмотря на лечебно-диагностические успехи, показатели летальности остаются высокими и колеблются от 2,7 до 35,2% [3,6].

Особое значение проблема гастродуоденальных кровотечений имеет у людей преклонного возраста, у которых наблюдается суммация негативных факторов коморбидной патологии на вероятность повреждения слизистой оболочки (возрастная инволюция органов и систем, атрофия слизистой оболочки желудка, ишемические расстройства, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, сахарный диабет, ИБС, последствия ОНМК, заболевания периферических сосудов и др.) [7]. В результате длительного приема нестероидных препаратов (даже в небольших дозах) у пациентов с коронарной болезнью возникает гастропатия, проявляющаяся повреждением целостности слизистой оболочки [9]. Согласно последним исследованиям, длительный прием даже минимальных доз НПВС в 2-3 раза увеличивает риск развития кровотечения, особенно у пациентов с ИБС, получавшими на амбулаторном этапе антикоагулянты [13,15]. Учитывая вышесказанное становится понятно, что проблема лечения больных этой группы значительно усложняется.

Существующее разнообразие причин, приводящих к возникновению острого повреждения слизистой желудка и гастродуоденальных кровотечений, определяет чрезвычайную сложность в установлении единых подходов к выбору вида и объема лечебной помощи при данной патологии [5]. Если эндоскопический гемостаз считается и основой лечения при большинстве острых гастродуоденальных кровотечений и снижения частота повторных кровотечений, то при кровотечении на фоне острого повреждения слизистой желудка эндоскопический гемостаз не всегда эффективен и у 8-15% пациентов не позволяет контролировать кровотечение [6,12].

Поэтому, наиболее рациональным видится использование патогенетического подхода к профилактике синдрома острого повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Она должна заключаться в адекватном лечении, быстрейшем восстановлении микроциркуляции и проведении успешной антисекретерной терапии, обеспечивающей состояние анацидности [8,9,13,14]. Кроме того, у пациентов с риском эрозивно-язвенных поражений слизистой рекомендуется эрадикационная терапия, хотя она не всеми поддерживается [9,15].

Учитывая наличие разногласий в подходах к решению данной проблемы [2,3] при синдроме острого повреждения слизистой желудка существует необходимость определения оптимальной лечебной тактики на основе комбинированного применения медикаментозного, так и эндоскопического гемостаза [6,11-13].

Цель исследования – провести оценку эффективности лечения и медикаментозной профилактики рецидива кровотечений у больных с острыми эрозивно-язвенными повреждениями слизистой желудка.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели проведен анализ лечения 118 пациентов с острыми кровотечениями из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4» в период с 2010-2019 гг.

У пациентов с кровотечением из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка уточняли клинико-анамнестические данные и выполняли стандартные лабораторные исследования. Оценивались уровни эритроцитов, гематокрита, гемоглобина, лейкоцитов и лейкоформула, СОЭ, показателей коагулограммы. В биохимических анализах крови определяли уровни общего белка, альбуминов, глобулинов, билирубина (общего, прямого и непрямого), глюкозы, амилазы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, натрия и калия.

Степени тяжести кровопотери оценивалась по критериям А.И. Горбашко (1974). Эндоскопическое исследование пищевода желудка и двенадцатиперстной кишки выполнялось в экстренном порядке при поступлении пациентов или при подозрении на развитие (рецидив) гастродуоденального кровотечения. При эзфагогастродуоденоскопии проводилась верификация источника кровотечения, локализации, раз-

меров и глубины, активности кровотечения. Для оценки эндоскопических признаков кровотечения использовалась классификация *J. Forrest* (1987). Дополнительно обращалось внимание на наличие признаков продолжающегося или завершившегося кровотечения (содержимое желудка и двенадцатиперстной кишки типа «кофейной гущи», свежая кровь, сгустки крови), наличие интеркуррентной патологии в слизистой эзофагогастродуоденальной зоны. При выявлении *FIA* использована аргоно-плазменная коагуляция в зоне кровотечения + интенсивная медикаментозная терапия. При *FIB* и *FIIB* проводился инфильтрационный гемостаз с интенсивной медикаментозной терапией, аппликация язвы раствором капрофера, аргоноплазменная коагуляция. У пациентов с остановившимся кровотечением методы локального эндоскопического гемостаза не были показаны. Эндоскопический контроль осуществлялся на 10-14 сутки, а при наличии кровотечения *FIA, FIB и FIIA, FIIB* эндоскопию повторяли через 12-24 часа.

Медикаментозная терапия предусматривала лечение кровотечения, ликвидацию острой кровопотери, коррекцию нарушений гомеостаза, сопутствующей патологии, а также эпителизацию эрозивно-язвенных повреждений слизистой и профилактику рецидива кровотечения.

В качестве медикаментозной профилактики рецидива кровотечения у пациентов с низким риском рецидива кровотечения использовали пероральный прием препаратов омепразола, у пациентов с высоким риском – парентеральные формы. К показателям эффективности лечения и профилактики относили частоту рецидивов кровотечения, общей летальности и на фоне консервативного лечения. Эффективность эндоскопического гемостаза оценивалась по возможности остановки продолжающегося кровотечения и количеству рецидивов кровотечения. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica-6 методами вариационной статистики и корреляционного анализа. Оценки различий в группах проводилась на основании критерия *t*, различия были достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Этиологические факторы кровотечений распределились следующим образом: пищеводные кровотечения (эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит) имели место у 18 (15,2%) больных, желудочной локализации (острые множественные пептические язвы желудка, НПВС-индуцированные эрозии, лекарственные и портальные гастропатии, синдром Дьелафуа) – у 73 (61,9%) больных, дуоденальные – у 27 (22,9%) пациентов. Мужчин в 3 раза больше чем женщина (табл. 1).

Причинами острых кровотечений в группе мужчин были множественная и сочетанная травма, нейротравма, ожоговый шок и деструктивные панкреатиты. Именно этим фактом объясняется преобладание среди мужчин пациентов в трудоспособном возрасте до 59 лет (64,1%) (табл. 2). Среди женщин преобладали пациентки от 45 до 75 лет – 55,1%.

Рассматривая структуру критических состояний у мужчин и женщин, то достоверных различий не получено. В обеих группах с одинаковой практически частотой встречаются как травма и шок, так и заболевания (ХОБЛ, инфаркты миокарда, сепсис и др.) (табл. 3).

Таблица 1

Частота кровотечений из эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка различных локализаций у пациентов в критических состояниях

Источник кровотечения	Мужчины	Женщины	Всего
Пищеводные	16 (18,0%)	2 (6,8%)	18 (15,2%)
Желудочные	51 (57,3%)	22 (75,9%)	73 (61,9%)
Дуоденальные	22 (24,7%)	5 (17,2%)	27 (22,9%)
Итого	89 (75,4%)	29 (24,6%)	118 (100%)

Примечание: Достоверных различий между мужчинами и женщинами, а также источниками кровотечения не выявлено

Таблица 2

Возрастной состав пациентов с кровотечениями из эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка

Возраст пациентов	Мужчины	Женщины	Всего
25-44 года (контроль)	29 (32,6%)	2 (6,8%)*	31 (26,3%)
45-59 лет	28 (31,5%)	9 (31,0%)	37 (31,4%)
60-74 лет	17 (19,1%)**	11 (37,9%)*, **	28 (23,7%)
75 лет и старше	15 (16,9% **	7 (24,1%)**	22 (18,6%)
Итого	89 (75,4%)	29 (24,6%)	118 (100%)

Примечание: * – отмечены достоверные различия между мужчинами и женщинами, ** – достоверные различия между контролем и соответствующей возрастной группой

Таблица 3

Характер критических состояний у пациентов

Характер критических состояний	Мужчины	Женщины	Всего
Множественная травма + травматический шок	24 (27,0%)	4 (13,8%)	28 (23,7%)
Инфаркт миокарда	7 (7,9%)	2 (6,9%)	9 (7,6%)
Острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма	6 (6,7%)	3 (10,3%)	9 (7,6%)
Острая дыхательная недостаточность (ХОБЛ, множественные переломы ребер, ТЭЛА)	17 (19,1%)	6 (20,8%)	23 (19,5%)
Ожоговый шок	9 (10,1%)	4 (13,8%)	13 (11,0%)
Травма внутренних органов, геморрагический шок	12 (13,5%)	3 (10,3%)	15 (12,8%)
Сепсис, абдоминальный сепсис (перитонит)	6 (6,7%)	3 (10,3%)	9 (7,6%)
Деструктивный панкреатит, холангит + механическая желтуха, осложненные полиорганной недостаточностью	8 (9,0%)	4 (13,8%)	12 (10,2%)
Итого	89 (75,4%)	29 (24,6%)	118 (100%)

Примечание: достоверных различий между мужчинами и женщинами и между значениями нозологических групп не выявлено

С момента поступления больным назначалась инфузионно-трансфузионная терапия и коррекция коагуляционных расстройств (по общепринятым принципам). Назначение эрадикационной терапии проводилось совместно с гастроэнтерологом после полной остановки кровотечения или отводили на амбулаторный этап. При кровотечении *FIA* у 6 (5,1%) больных использована аргоноплазменная коагуляция. При кровотечении *FIB* и *FIIB* использованы такие способы эндоскопического гемостаза, как инфильтрационный гемостаз – у 21 (17,8%) больных, аппликация язвы раствором капрофера – у 25 (21,2%), аргоноплазменная коагуляция – у 8 (6,8%) при условии пролонгированной системной антисек-

реторной и гемостатической терапии. У остальных 58 (49,1%) больных кровотечение были остановившимся или методы локального эндоскопического гемостаза не были показаны.

Ведение больных с кровотечением требует равноценной участия бригады специалистов: эндоскопистов, хирургов и реаниматологов, согласованность и преемственность действий которых являются ведущими условием успешного лечения больных. Приоритетной была консервативная терапия - проведение круглосуточного лечебного эндоскопического мониторинга, кислотосупрессивной терапии, лечения профильной патологии и последствий кровопотери.

У 102 (86,5%) из 118 больных удалось добиться медикаментозного гемостаза кровотечения с помощью интенсивной антисекреторной, гемостатической и инфузионно-трансфузионной терапии, в т.ч. с использованием различных вариантов эндогемостаза. Для системной гемостатической терапии у 82 (69,5%) из 118 больных использованы базисные системные гемостатики: этамзилат (дицинон) 12,5% – 2 мл (в/в, в/м) 4 раза в сутки, викасол 1% – 1 мл (в/в, в/м) 2 раза в сутки и хлорид кальция 10% – 10 мл (в/в) 2 раза в сутки. У 33 (28,0%) больных была использована транексамовая кислота в дозе 250-500 мг 2-3 раза в сутки, а контрикал в дозе по 50000 ЕД в сутки – у 20 (у 16,9%) из 118 больных. Массивные кровотечение у 6 (5,1%) больных на фоне двойной антитромбоцитарной терапии по поводу острого коронарного синдрома удалось остановить приемом новосевена по утвержденной схеме, при тромбоцитопениях – переливанием тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

Важным в своевременной диагностике рецидива кровотечения и его профилактике является контроль отделяемого через желудочный зонд, купирование ретенции желудочного содержимого на фоне гастропареза и введение через зонд ИПП. Данный вид лечения использован у 24 (32,9%) из 73 больных с изъязвлениями слизистой желудка. Декомпрессия желудка препятствовала транслокации бактерий через атрофичную слизистую оболочку, улучшала моторно-эвакуаторную функцию желудка, способствовала удалению соляной кислоты и пепсина, снижала ацидопептическую агрессию.

Основой же для успешного медикаментозного гемостаза является применение инъекционных и пероральных форм ингибиторов H^+/K^+-АТФ-азы. Длительное гипоацидное состояние достигалось назначением таких *ингибиторов протонной помпы* (ИПП), как нексиум, рабепразол, лосек, омепразол, панум в дозе по 40 мг внутривенно болюсно или внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора в течение 2-4 суток с дальнейшим переходом на пероральный прием на срок не менее 4-х недель от начала антисекреторной терапии. Они использованы у 102 (86,4%) из 118 больных. У остальных пациентов с профузным кровотечением медикаментозная антисекреторная терапия (болюсное или инфузионное внутривенное введение ингибиторов H^+/K^+-АТФ-азы) с целью достижения гемостаза не имела смысла. В таком случае ставили показания к срочным хирургическим вмешательствам или аргоноплазменной коагуляции с последующей медикаментозной профилактикой рецидива кровотечения.

Внутривенное введение ИПП было направлено на быстрое достижение эффекта и пролонгирование его действия до 24 часов. После остановки кровотечения эрадикационная терапия была назначена 35 (29,7%) из 118 больных. При этом омепразол в дозе 80 мг/сут дополняли кларитромицином в дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллином 1000 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии была 7 дней (а в случае выписки рекомендовали продолжение приема в амбулаторных условиях). Остальным пациентам эрадикационная терапия была отложена на амбулаторный этап долечивания.

При кровотечениях из вен абдоминального пищевода гемостатическая терапия у 8 (6,8%) дополнена баллонной тампонадой зондом Блекмора. У 4 (22,2%) из 18 больных с пищеводным кровотечением с целью снижения портального давления терапия была дополнена пролонгированной внутривенной инфузией нитратов через инфузомат. Кроме того, протокол лечения предусматривал также введение отреотида в дозе 100 мг 2 раза в день внутривенно в течение 3-5 дней.

Указанная комбинированная терапия была эффективна у 110 (93,2%) из 118 больных, хирургические методы остановки кровотечения использованы у 8 (13,7%) пациентов, рецидивы кровотечения после эндоскопической остановки были отмечены у 2 (2,4%) больных с кровотечением *FIA*.

ИПП назначали пациентам после хирургической остановки кровотечения путем выполнения паллиативных операций по ушиванию кровоточащих язв. На 3 день при отсутствии клиники рецидива кровотечения с внутривенного введения ингибиторов H^+/K^+-АТФ-азы переходили на пероральный путь, который продолжался далее в амбулаторных условиях. Общая летальность составила 3,4% (4 из 118 больных, получавших медикаментозную терапию).

Выводы. Таким образом, приоритетным при синдроме острого повреждения желудка на фоне критических состояний следует считать проведение интенсивной консервативной терапии, включая патогентически обоснованную медикаментозную терапию (лечения профильной патологии, коррекция кислородтранспортной функции крови, инъекционные и пероральные формы антисекреторных препаратов) в сочетании с эндоскопическим гемостазом по показаниям. Медикаментозный гемостаз был эффективным в 86,5% случаев, при массивном кровотечении на фоне антитромбоцитарной терапии рекомендуется новосевен.

При *FIA* рекомендуется проведение эндоскопического гемостаза в комбинации с пролонгированной внутривенной инфузией ингибиторов протонной помпы. При *FIB FIIB* показан инфильтрационный гемостаз, дополненный терапией ингибиторами протонной помпы. Хирургическое лечение является крайней мерой достижения гемостаза при неэффективности (невозможности) медикаментозного и эндоскопического гемостаза. После паллиативных операций показана терапия ингибиторами H^+/K^+-АТФ-азы в режиме болюсного введения (инфузионной терапии) с переходом на пероральный прием в течение 28 дней с начала лечения. Пути улучшения результатов лечения нами ви-

дятся в обязательном применении при критических состояниях современных схем терапии ингибиторами H^+/K^+-АТФ-азы как с лечебной, так и профилактической целью при условии проведения адекватной патогенетической терапии основного заболевания.

Литература / References

1. Вагнер Д.О., Шлык И.В., Юрина В.Н. Факторы риска эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у пострадавших с тяжелой термической травмой // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 2. С. 13–20 / Vagner DO, Shlyk IV, Yurina VN. Risk factors for erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum in patients with severe thermal trauma. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016;13(2):13-20. Russian.

2. Давыдкин В.И., Богдашкин П.М. Лечебно-диагностическая тактика при кровотечениях из острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка // Вестник Мордовского университета. 2013. № 1-2. С. 113–120 / Davydkin VI, Bogdashkin PM. Therapeutic and diagnostic tactics for bleeding from acute erosive and ulcerative lesions of the gastric mucosa. Vestnik Mordovskogo universiteta. 2013;1-2:113-20. Russian.

3. Давыдкин В.И., Кияйкина О.М., Медвежонкова А.Ю. Консервативная терапия гастродуоденальных кровотечений при острых повреждениях слизистой желудка // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 6. С. 19-23 / Davydkin VI, Kiyaykina OM, Medvezhonkova AYu. Conservative therapy of gastroduodenal bleeding in acute injuries of the gastric mucosa. Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki. 2017;6:19-23. Russian.

4. Костюченко М.В. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка при хирургическом эндотоксикозе и методы их профилактики // Медицинский алфавит. 2016. Т. 1, № 5. С. 41–45 / Kostyuchenko MV. Acute erosive and ulcerative lesions of the stomach in surgical endotoxicosis and methods of their prevention. Meditsinskiy alfavit. 2016;1(5):41-5. Russian.

5. Сонис А.Г., Марченко А.А., Яремин Б.И., Миронов А.А. Подход к прогнозированию осложнений в комплексной профилактике желудочно-кишечных кровотечений у пациентов гнойно-хирургического стационара // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. Т. 16, № 4. С. 891–897 / Sonis AG, Marchenko AA, Yaremin BI, Mironov AA. Approach to predicting complications in the complex prevention of gastrointestinal bleeding in patients of purulent-surgical hospitals. Sistem-nyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2017;16(4):891-7. Russian.

6. Choi C.J., Lim H., Kim D.S., Jeong Y.S., Park S.Y., Kim J.E. Massive Duodenal Bleeding after the Migration of Endovascular Coils into the Small Bowel // Clin. Endosc. 2019. Vol. 20. DOI: 10.5946/ce.2019.020 / Choi CJ, Lim H, Kim DS, Jeong YS, Park SY, Kim JE. Massive Duodenal Bleeding after the Migration of Endovascular Coils into the Small Bowel. Clin. Endosc. 2019;20. DOI: 10.5946/ce.2019.020.

7. Deutsch D., Romegoux P., Boustière C., Sabaté J.M., Benamouzig R., Albaladejo P. Clinical and endoscopic features of severe acute gastrointestinal bleeding in elderly patients treated with direct oral anticoagulants: a multicentre study // Therap. Adv. Gastroenterol. 2019. Vol. 17, N 12. DOI: 10.1177/1756284819851677 / Deutsch D, Romegoux P, Boustière C, Sabaté JM, Benamouzig R, Albaladejo P. Clinical and endoscopic features of severe acute gastrointestinal bleeding in elderly patients treated with direct oral anticoagulants: a multicentre study. Therap. Adv. Gastroenterol. 2019;17(12). DOI: 10.1177/1756284819851677.

8. Hsu P.I., Wu D.C., Tsay F.W., Cheng J.S., Liu C.P., Lai K.H., Chen W.C., Wang H.M., Tsai T.J., Tsai K.W., Kao S.S. Histamine-2 Receptor Antagonist Cannot Prevent Recurrent Peptic Ulcers in Patients With Atherosclerotic Diseases Who Receive Platelet ADP Receptor Antagonist Monotherapy: A Randomized-Controlled, Double-Blind, and Double-Dummy Trial // Am. J. Gastroenterol. 2017. Vol. 112, N 2. P. 282–289 / Hsu PI, Wu DC, Tsay FW, Cheng JS, Liu CP, Lai KH, Chen WC, Wang HM, Tsai TJ, Tsai KW, Kao SS. Histamine-2 Receptor Antagonist Cannot Prevent Recurrent Peptic Ulcers in Patients With Atherosclerotic Diseases Who Receive Platelet ADP Receptor Antagonist Monotherapy: A Randomized-Controlled, Double-Blind, and Double-Dummy Trial. Am. J. Gastroenterol. 2017;112(2):282-9.

9. Iijima K., Shimosegawa T. Risk Factors for Upper GI Damage in Low-Dose Aspirin Users and the Interaction Between H. pylori Infection and Low-Dose Aspirin Use // Curr. Pharm. Des. 2015. Vol. 21, N 35. P. 5056–5065 / Iijima K, Shimosegawa T. Risk Factors for Upper GI Damage in Low-Dose Aspirin Users and the Interaction Between H. pylori Infection and Low-Dose Aspirin Use. Curr. Pharm. Des. 2015;21(35):5056-65.

10. Preslaski C.R., Mueller S.W., Kiser T.H., Fish D.N., MacLaren R. A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit // J. Clin. Pharm. Ther. 2014. Vol. 39, N 6. P. 658–662 / Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R. A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. J. Clin. Pharm. Ther. 2014;39(6):658-62.

11. Radenko Y.Y. Bleeding of nonulcer origin in patients with cardiac pathology // Украинский журнал хирургии. 2013. № 1 (20). С. 61–64 / Radenko YY. Bleeding of nonulcer origin in patients with cardiac pathology. Ukrainian journal of surgery. 2013;1(20):61-4.

12. Roy A., Kim M., Hawes R., Varadarajulu S. The clinical and cost implications of failed endoscopic hemostasis in gastroduodenal ulcerbleeding // United European Gastroenterol. J. 2017. Vol. 5, N 3. P. 359–364 / Roy A, Kim M, Hawes R, Varadarajulu S. The clinical and cost implications of failed endoscopic hemostasis in gastroduodenal ulcerbleeding. United European Gastroenterol. J. 2017;5(3):359-64.

13. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A., Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners // BMC Med. 2016. Vol. 9, N 14. P. 179 / Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. BMC Med. 2016;9(14):179.

14. Scheiman J.M., Lanas A., Veldhuyzen van Zanten S., Baldycheva I., Svedberg L.E., Nagy P. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial // Int. J. Cardiol. 2015. Vol. 1, N 182. P. 500–502 / Scheiman JM, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, Baldycheva I, Svedberg LE, Nagy P. Effect of esomeprazole on gastroduodenal erosions in patients at increased gastrointestinal risk treated with low-dose acetylsalicylic acid: a post-hoc analysis of the OBERON trial. Int. J. Cardiol. 2015;1(182):500-2.

15. Venerito M., Schneider C., Costanzo R., Breja R., Röhl F.W., Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 47, N 11. P. 1464–1471 / Venerito M, Schneider C, Costanzo R, Breja R, Röhl FW, Malfertheiner P. Contribution of Helicobacter pylori infection to the risk of peptic ulcer bleeding in patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, corticosteroids and selective serotonin reuptake inhibitors. Aliment. Pharmacol. Ther. 2018;47(11):1464-71.

Библиографическая ссылка:
Давыдкин В.И. Медикаментозная терапия и профилактика рецидива кровотечений при острых эрозивно-язвенных повреждениях слизистой желудка у пациентов в критических состояниях // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 42–46. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16545.

Bibliographic reference:
Davydkin VI. Medikamentoznaya terapiya i profilaktika retsidiva krovotecheniy pri ostrykh erozivno-yazvennykh povrezhdeniyakh slizistoy zheludka u patsientov v kriticheskikh sostoyaniyakh [Medicinal therapy and prevention of bleeding heritage in acute erosive-ulcer injuries of the mucous stomach in patients in critical conditions]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:42-46. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16545. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 47–51
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 47–51

УДК: 616.24-002 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16603

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С УЧЕТОМ ТИПА КОНСТИТУЦИИ

А.В. ВОРОБЬЕВА

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

Аннотация. ***Цель исследования –*** изучить и проанализировать анамнестические и объективные критерии у детей с диагнозом острая пневмония в зависимости от типа конституции. ***Материалы и методы исследования.*** Было обследовано 229 больных детей в возрасте от 1 года до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении МЦДД ГУЗ «ГКБ №2 города Тулы им. Е.Г. Лазарева». ***Результаты и их обсуждение.*** Среди обследованных детей с острой пневмонией было: 137 мальчиков (59,83%), 92 девочки (40,17%). Использовалась общепринятая возрастная классификация для выделения возрастных периодов детей. Детей с острой пневмонией в зависимости от типа конституции было: астеников – 75,98%, нормостеников – 20,52%, гиперстеников – 3,49% от общего числа обследованных детей. Процесс клинического и рентгенологического выздоровления длился дольше у девочек в возрасте от 8 до 17 лет и у мальчиков в возрастных группах от 8 до 17 лет. Среди больных детей с острой пневмонией чаще встречались мальчики. У всех детей с острой пневмонией во всех возрастных группах, чаще выявлялся астенический тип конституции. Чем старше дети, тем дольше они находились на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления. ***Заключение.*** Всё это подтверждает важность учета врачами-педиатрами не только возраста, пола, но и типа конституции маленьких пациентов при подозрении на наличие острой пневмонии на всех этапах обследования.

Ключевые слова: пневмония, органы дыхания, дети, тип конституции.

STATIONARY TREATMENT DURATION IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA CONSIDERING A CONSTITUTION BODY TYPE

A.V. VOROBIYOVA

"Tula state university", medical universuty, Boldina st. 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. ***Objective.*** Examine and analyze anamnestic and objective criteria in children with an acute pneumonia diagnosis, depending on the body constitution type. ***Materials and research methods.*** We examined 229 sick children aged 1 to 17 years, who were hospitalized in the pediatric department of the MCC SHCI "Tula city E.G. Lazarev CCH No. 2 ". ***Results and its discussion.*** Among the examined children with acute pneumonia were: 137 boys (59.83%), 92 girls (40.17%). The generally accepted age classification was used to distinguish the children age periods. Children with acute pneumonia, depending on the type of constitution, were: asthenics - 75.98%, normostenics – 20.52%, hypersthenics – 3.49% of the total number of children examined. The process of clinical and radiological recovery lasted longer for girls aged 8 to 17 years and for boys in age groups from 8 to 17 years. Among sick children with acute pneumonia, boys were more common. In all children with acute pneumonia of all age groups, an asthenic type of constitution was detected more often. The older the children, the longer they were hospitalized until a complete clinical and radiological recovery. ***Conclusion.*** All this confirms the importance of taking into account by pediatricians not only age, gender, but also the type of constitution of young patients with suspected acute pneumonia at all stages of the examination.

Key words: pneumonia, respiratory system, children, body constitution type.

Многочисленными клиническими исследованиями показано, что предпосылками к возникновению пневмонии у детей являются разнообразные факторы, как экзогенные, так и эндогенные [10,12,15]. Ключевая роль в развитии пневмоний отводится модифицируемым факторам риска: отягощенному акушерско-гинекологическому анамнезу матери, тяжелым нарушениям центральной нервной системы, гипотрофии II-III степени, врожденным порокам развития, аллергическим реакциям, рахиту, хроническим болезням, частым респираторным заболеваниям [3,9,16,18,22,24]. Предрасполагающими к заболеванию пневмонией факторами являются также плохие гигиенические условия, неблагоприятные бытовые условия – нерегулярное проветривание жилья, недостаточное пребывание на свежем воздухе, климатические влияния – резкие температурные колебания, изменение атмосферного давления, влажности воздуха, степени действия ультрафиолетовых лучей в зависимости от времени года и др. [1,2,17,21]. Все выше перечисленное ведет к ослаблению защитных сил организма и снижению резистентности к инфекционным агентам [11,19,20].

Среди факторов риска летального исхода от пневмонии выделяют возраст до 5 лет и мужской пол пациентов, неблагоприятный преморбидный фон, низкий социально-экономический статус семьи, позднее обращение за медицинской помощью, а также несвоевременную госпитализацию [4,7,16].

Цель исследования – изучить и проанализировать частоту встречаемости различных анамнестических и объективных критериев у госпитализированных детей с диагнозом острая пневмония с учетом типа конституции.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 229 больных детей в воз-

расте от 1 года до 17 лет, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении МЦДД ГУЗ «ГКБ №2 города Тулы им. Е.Г. Лазарева» (декабрь 2017 г. – август 2019 г.) с подтвержденным диагнозом: острая внебольничная пневмония.

Диагноз *острая пневмония* (ОП) нами был установлен на основании: общеклинических, лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, серологическое исследование крови для выявления возбудителя заболевания, биохимический анализ крови, вирусологическое исследование, мазки из зева и носа на типичную и атипичную микрофлору) и инструментальных данных (пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, бронхофонография). Для установления типа конституции у детей с ОП был использован индекс Пинье по методике Черноруцкого М.В. [13,14].

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных нами детей с ОП было: 137 мальчиков (59,83%), 92 девочки (40,17%). В результате распределения больных детей с ОП в зависимости от типов конституции получены следующие данные: число астеников составило – 75,98% от общего числа детей, нормостеников – 20,52%, гиперстеников – 3,49%.

Нами использовалась общепринятая возрастная классификация для выделения возрастных групп обследованных детей [5,13]. Пациенты были разделены на следующие возрастные группы: мальчики от 1 до 3 лет, от 4 до 7 лет, от 8 до 12 лет, от 13 до 17 лет; девочки от 1 до 3 лет, от 4 до 7 лет, от 8 до 11 лет, от 12 до 17 лет (табл. 1,2).

Из 137 обследованных мальчиков, чаще болели ОП дети в возрасте от 8 до 12лет – 34,3% по сравнению с другими возрастными группами: от 1 до 3 лет – 14,6%, от 4 до 7 лет и от 13 до 17 лет – по 25,55% соответственно.

Из 92 девочек, чаще болели ОП дети в возрасте от 12 до 17 лет 42,4% по сравнению с другими возрастными группами: от 1 до 3 лет – 14,1%, от 4 до 7 лет – 23,9%, с 8 до 11 лет – 19,6%. При этом мальчики болели чаще, чем девочки, что совпадает с последними данными отечественных и зарубежных исследователей [6,8,23,25].

Мы применяли метод М.В. Черноруцкого для определения типа конституции у детей [13,14]. По данной методике нами были использованы следующие показатели для оценки типа конституции: масса тела, рост, окружность грудной клетки. На основании этих параметров рассчитывали *индекс Пинье* (ИП) по формуле: ИП= длина тела(см)-(масса(кг) + объем грудной клетки в покое(см).

У астеников ИП считается больше 30, у гиперстеников – меньше 10, у нормостеников в пределах от 10 до 30 [5,13,14].

Нами проанализировано количество проведенных дней на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления с учетом пола, возраста и типа конституции (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Распределение девочек с острой пневмонией в зависимости от количества проведенных дней на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления с учетом возраста, типа конституции (абсолютное число пациентов, % по отношению к численности данной возрастной группы)

Возраст	Тип конституции	Количество проведенных дней на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления (в сутках)		
		до 7	7-14	Более 14
с1 до 3 лет	А	5 (38,5%)	-	-
	Н	5 (38,5%)	-	-
	Г	3 (23%)	-	-
с 4 до 7лет	А	20 (90,9%)	-	-
	Н	2 (9,1%)	-	-
	Г	-	-	-
с 8 до 11 лет	А	-	18 (100%)	-
	Н	-	-	-
	Г	-	-	-
с 12 до 17 лет	А	-	15 (38,5%)	5 (12,8%)
	Н	-	6 (15,3%)	11 (28,2%)
	Г	-	1 (2,6%)	1 (2,6%)

Примечание: *А – астенический тип конституции, Н – нормостенический, Г – гиперстенический

Из данных табл.1 можно отметить, что процесс клинического и рентгенологического выздоровления длился дольше у девочек в возрасте от 12 до 17 лет.

Всего девочек с астеническим типом конституции, которые находились на стационарном лечении до 7 дней во всех возрастных группах – 25 пациенток (27,17%), с нормостеническим типом конституции – 7 (7,6%), с гиперстеническим типом конституции – 3 (3,26%).

Девочек, находившихся на лечении от 7 до 14 дней от 1 до 17 лет с астеническим типом конституции 33 (35,87%), с нормостеническим типом конституции 6 (6,52%), с гиперстеническим типом конституции 1 (1,09%). Пациентки, которые находились на стационарном лечении более 14 дней: с астеническим типом конституции 5 (5,43%), с нормостеническим типом конституции – 11 (11,96%), с гиперстеническим типом конституции – 1 (1,09%).

Проводя анализ внутри возрастных групп, нами получены следующие данные: в возрастной группе от 1 до 3 лет все дети, находившиеся на лечении, выписаны в течение 7 дней от начала стационарного лечения. Среди них было равное количество девочек с астеническим и нормостеническим типом конституции – 38,5%, с гиперстеническим типом конституции было – 23%.

В возрастной группе от 4 до 7 лет все дети также были выписаны с клиническим и рентгенологическим выздоровлением в течение 7 дней. Среди детей данной возрастной группы преобладали девочки с астеническим типом конституции – 90,9%, с нормостеническим типом конституции было 9,1%, с гиперстеническим типом конституции девочек не было.

В возрастной группе от 8 до 11 лет все девочки были выписаны с клиническим и рентгенологиче-

ским выздоровлением в течение 14 дней. Среди детей данной возрастной группы все девочки были с астеническим типом конституции – 100%.

В возрастной группе от 12 до 17 лет все девочки были выписаны с клиническим и рентгенологическим выздоровлением позже 7 дней. Среди детей данной возрастной группы, которые были выписаны с 7 по 14 день, преобладали девочки с астеническим типом конституции – 38,5%, с нормостеническим типом конституции было 15,3% пациенток, с гиперстеническим типом конституции было 2,6%. Девочек, которых выписали позднее 14 дней с астеническим типом конституции были 12,8%, с нормостеническим типом конституции – 28,2%, 2,6% – с гиперстеническим типом конституции.

Таблица 2

Распределение мальчиков с острой пневмонией в зависимости от количества проведенных дней на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления с учетом возраста, типа конституции (абсолютное число пациентов, % по отношению к численности данной возрастной группы)

Возраст	Тип конституции	Количество проведенных дней на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления (в сутках)		
		до 7	7-14	Более 14
с 1 до 3 лет	А	10 (50%)	-	
	Н	7 (35%)	-	
	Г	3 (15%)	-	
с 4 до 7 лет	А	33 (94,3%)	-	
	Н	2 (5,7%)	-	
	Г	-	-	
с 8 до 12 лет	А	-	44 (93,6%)	16 (84,2%)
	Н	-	3 (6,4%)	3 (15,7%)
	Г	-	-	-
с 13 до 17 лет	А	-	-	8 (50%)
	Н	-	-	8 (50%)
	Г	-	-	-

Примечание: *А – астенический тип конституции, Н – нормостенический, Г – гиперстенический

Из данных табл. 2 можно отметить, что процесс клинического и рентгенологического выздоровления длился дольше у мальчиков в возрасте от 13 до 17 лет.

Всего мальчиков с астеническим типом конституции, которые находились на стационарном лечении до 7 дней во всех возрастных группах было 43 пациента (78,2%), с нормостеническим типом конституции 9 мальчиков (16,4%), с гиперстеническим типом конституции 3 больных (5,4%).

Мальчиков, находившихся на лечении от 7 до 14 дней с 1 до 17 лет с астеническим типом конституции 44 больных (93,6%), с нормостеническим типом конституции 3 пациента (6,4%), с гиперстеническим типом конституции в данный временной период мальчиков с острой пневмонией не было.

Пациенты, которые находились на стационарном лечении более 14 дней: с астеническим типом конституции было 24 мальчика (68,6%), с нормостеническим типом конституции 11 больных (31,4%), с гиперстеническим типом конституции в данный временной период мальчиков не было.

Проводя анализ внутри возрастных групп, нами получены следующие данные: в возрастной группе от 1 до 3 лет все мальчики, находившихся на стационарном лечении выписаны в первые 7 дней от момента госпитализации. Среди них было мальчиков с астеническим типом конституции 50%, с нормостеническим типом конституции – 35%, с гиперстеническим типом конституции было 15%.

В возрастной группе от 4 до 7 лет все дети также были выписаны с клиническим и рентгенологическим выздоровлением после 7 дней стационарного лечения. Среди пациентов данной возрастной группы преобладали мальчики с астеническим типом конституции – 93,6%, с нормостеническим типом конституции было 6,4%, с гиперстеническим типом конституции мальчиков не было.

В возрастной группе от 8 до 12 лет все мальчики были выписаны с клиническим и рентгенологическим выздоровлением позднее 14 дней. Среди детей данной возрастной группы мальчики с астеническим типом конституции – 90,9%, с нормостеническим типом конституции 9,1%, с гиперстеническим типом конституции мальчиков не было.

В возрастной группе от 13 до 17 лет все мальчики были выписаны с клиническим и рентгенологическим выздоровлением от 14 и более дней. Мальчиков с астеническим типом конституции – 50%, с нормостеническим типом конституции было – 50%, с гиперстеническим типом конституции не было.

И обращают на себя внимание данные табл. 1 и 2, в них явно видно, что чем старше девочки и мальчики, тем дольше они находились на стационарном лечении, до полного клинического и рентгенологического выздоровления. И практически во всех возрастных группах преобладали дети с астеническим типом конституции.

Заключение. Среди больных детей с ОП чаще встречались мальчики по сравнению с девочками. У мальчиков и у девочек, больных ОП, во всех возрастных группах чаще выявлялся астенический тип конституции.

Проведя анализ распределения девочек и мальчиков в зависимости от количества проведенных дней на стационарном лечении до полного клинического и рентгенологического выздоровления важно отметить, что чем старше девочки и мальчики, тем дольше они находились на стационарном лечении, до полного клинического и рентгенологического выздоровления.

Всё это подтверждает важность учета врачами-педиатрами на всех этапах обследования маленьких пациентов с подозрением на наличие ОП не только возраста, пола, но и типа конституции больных детей.

Литература / References

1. Алексеев В.Г., Яковлев В.Н. Очерки клинической

пульмонологии. М., 1998. 183 с. / Alekseev VG, Yakovlev VN. Ocherki klinicheskoy pul'monologii [Essays on clinical pulmonology]. Moscow; 1998 Russian.

2. Анохин М.И. Компьютерная спирометрия у детей. М.: Бином, 2012 / Anokhin MI. Komp'yuternaya spirometriya u detey [Computer spirometry in children]. Moscow: Binom; 2012. Russian.

3. Бакрадзе М.Д., Гадлия Д.Д., Рогова О.А., Хохлова Т.А., Таточенко В.К. О проблемах диагностики и лечения пневмоний у детей. В практику педиатра. Москва, 2015. С. 354–359 / Bakradze MD, Gadliya DD, Rogova OA, Khokhlova TA, Tatochenko VK. O problemakh diagnostiki i lecheniya pnevmoniy u detey. V praktiku pediatra [About the problems of diagnosis and treatment of pneumonia in children. To a pediatrician's practice]. Moscow; 2015. Russian.

4. Бруснигина Н.Ф., Мазепа В.Н., Самохина Л.П. Этиологическая структура внебольничной пневмонии // Медицинский альманах. 2009. №2. С. 118–121 / Brusnigina NF, Mazepa VN, Samokhina LP. Etiologicheskaya struktura vnebol'nichnoy pnevmonii [Etiological structure of community-acquired pneumonia]. Meditsinskiy al'manakh. 2009;2:118-21. Russian.

5. Бунак В.В. Нормальные конституциональные типы в свете данных о корреляциях отдельных признаков. Ученые запаски МГУ. Антропология. М.: Изд-во МГУ, 1940. 59 с. / Bunak VV. Normal'nye konstitutsional'nye tipy v svete dannykh o korrelyatsiyakh otdel'nykh priznakov. Uchenye zapaski MGU. Antropologiya [Normal constitutional types in the light of data on correlations of individual traits. Scientific notes of Moscow state University. Anthropology]. Moscow: Izd-vo MGU; 1940. Russian.

6. Воробьева А.В. Об этиопатогенезе острого бронхита и бронхиолита у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 8-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/8-1.pdf (дата обращения: 26.10.2017) / Vorob'eva AV. Ob etiopatogeneze ostrogo bronkhita i bronkhiolita u detey (obzor literatury) [On ethiopathogenesis of acute bronchitis and bronchiolitis in chil-dren (literature report)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2017[cited 2017 Oct 26];4[about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/8-1.pdf.

7. Воробьева А.В. Последние тенденции постановки диагноза острая пневмония у детей // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №1. Публикация 1-8. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-8.pdf (дата обращения 23.01.2019) / Vorob'eva AV. Poslednie tendentsii postanovki diagnoza ostraya pnevmoniya u detey [Current trends in diagnosis of acute pneumonia in children]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019[cited 2019 Jan 23];1[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-1/1-8.pdf.

8. Геппе Н.А., Розинова Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л., Манеров Ф.К. Внебольничная пневмония у детей. Распространенность, диагностика, лечение и профилактика. Научно практическая программа. Российское респираторное общество, 2011. 10 с. / Geppe HA, Rozinova HH, Volkov IK, Mizernitskiy YuL, Manerov FK. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. Rasprostranennost', diagnostika, lechenie i profilaktika. Nauchno prakticheskaya programma [Community-acquired pneumonia in children. Prevalence, diagnosis, treatment, and prevention. Scientific and practical program]. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2011. Russian.

9. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002. №5. С. 33–39 / Geppe NA, Malyshev VS, Lisitsyn MN, Seliverstova NA, Podenova TA. Bronkhofonografiya v kompleksnoy diagnostike bronkhial'noy astmy u detey [Bronhogennaya in complex diagnostics of bronchial asthma in children]. Pul'monologiya. 2002;5:33-9. Russian.

10. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Бераиа Т.Т., Малышев В.С., Утюшева М.Г. Особенности комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей с контролем функций легких методом бронхофонографии // Вопросы практической педиатрии. 2009. Т. 4, №4. С. 71–76 / Geppe NA, Seliverstova NA, Beraia TT, Malyshev VS, Utyusheva MG. Osobennosti kombinirovannoy terapii pri lechenii ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detey s kontrolem funktsiy legkikh metodom bronkhofonografii [Features of combination therapy in the treatment of acute respiratory infections in children lung function control method of bronhogennaya]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2009;4(4):71-6. Russian.

11. Кукушкин Д.В., Нечаева Т.М., Кузнецова Т.А. Развитие детей раннего возраста: опыт скрининговой диагностики в условиях педиатрического участка // Ученые записки Орловского государственного университета. 2015. Т. 67, №4. С. 339–342 / Kukushkin DV, Nechaeva TM, Kuznetsova TA. Razvitie detey rannego vozrasta: opyt skriningovoy diagnostiki v usloviyakh pediatricheskogo uchastka [Early childhood development: experience of screening diagnostics in the conditions of a pediatric site]. Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015;67(4):339-42. Russian.

12. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Распространение нового пандемического вируса гриппа A(H1N1) в России Текст // Вопр. вирусологии. 2010. Т. 55, № 3. С. 4–10 / L'vov DK, Burtseva EI, Shchelkanov MYu. Rasprostranenie novogo pandemicheskogo virusa grippa A(H1N1) v Rossii Tekst [Spread of a new pandemic influenza a(H1N1) virus in Russia Text]. Vopr. virusologii. 2010;55(3):4-10. Russian.

13. Никитюк Б.А., Козлов А.И. Новости спортивной и медицинской антропологии. М.: Спортинформ, 1990. С. 121–141 / Nikityuk BA, Kozlov AI. Novosti sportivnoy i meditsinskoy antropologii [Sports and medical anthropology news]. Moscow: Sportinform; 1990, Russian.

14. Николаев В.Г., Прохоренков В.И., Винник Ю.Ю. Оценка соматотипа как предрасполагающего фактора к развитию хронического простатита. Сб. матер, конф. «Биомедиц. и биосоц. пробл. интеграт антропол.». Спб., 1999. С. 237–240 / Nikolaev VG, Prokhorenkov VI, Vinnik YuYu. Otsenka somatotipa kak predraspolagayushchego faktora k razvitiyu khronicheskogo prostatita. Sb. mater, konf. «Biomedits. i biosots. probl. integrat antropol.» [Assessment of the somatotype as a predisposing factor to the development of chronic prostatitis. SB. Matera, proc. "Bio-medits. and biosoc. prob. integrat anthropol.»]. Spb.; 1999. Russian.

15. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005. № 1. С. 66–67 / Samsygina GA. Chasto boleyushchie deti: problemy patogeneza, diagnostiki i terapii [Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy]. Pediatriya. 2005;1:66-7. Russian.

16. Самсыгина Г.А. Пневмонии. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Черниховской Н.Е. М., 2002. С. 198–217 / Samsygina GA. Pnevmonii. Pod red. Chuchalina AG, Sinopal'nikova AI, Chernikhovskoy NE [Pneumonias. Ed. Chuchalin A G, Sinopalnikov A I, Chernyakhovskaya NE]. Moscow; 2002. Russian.

17. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А. Тяжелые внебольничные пневмонии у детей: особенности клиники и терапии // Педиатрия. 2001. №3. С. 83–86 / Samsygina GA, Dudina TA. Tyazhelye vnebol'nichnye pnevmonii u detey: osobennosti kliniki i terapii [Severe community-acquired pneumonia in children: features of the clinic and therapy]. Pediatriya. 2001;3:83-6. Russian.

18. Сапожников В.Г. Методические указания к практическим работам по дисциплине педиатрия. Тула: Полиграфинвест, 2016. 88 с. / Sapozhnikov VG. Metodicheskie ukazaniya k prakticheskim rabotam po distsipline pediatriya [Guidelines for practical work on the discipline Pediatrics]. Tula: Poligrafinvest; 2016. Russian.

19. Сапожников В.Г. Избранные главы детских болезней. Монография. Издание 4-е дополненное. Тула: Полиграфиквест, 2016. 298 с. / Sapozhnikov VG. Izbrannye glavy detskikh bolezney. Monografiya. Izdanie 4-e dopolnennoe [Selected chapters of children's diseases. Monograph. 4th revised edition]. Tula: Poligrafikvest; 2016. Russian.

20. Таточенко В.К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей). Под ред. Баранова А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 28 с. / Tatochenko VK. Klinicheskie rekomendatsii. Pediatriya (Pnevmoniya u detey). Pod red. Baranova AA [Clinical recommendations. Pediatrics (Pneumonia in children). Ed.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. Russian.

21. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей (Практическое руководство) 7 переработанное и дополненное издание. Москва: Боргес, 2019. 300 с. / Tatochenko VK. Bolezni organov dykhaniya u detey (Prakticheskoe rukovodstvo) 7 pererabotannoe i dopolnennoe izdanie [Respiratory diseases in children (Practical guide) 7 revised and expanded edition]. Moscow: Borges; 2019. Russian.

22. Таточенко В.К. Острые пневмонии. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей. Под ред. Рачинского С.В., Таточенко В.К. М.: Медицина, 1988. 245 с. / Tatochenko VK. Ostrye pnevmonii. Bolezni organov dykhaniya u detey: Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. Rachinskogo SV, Tatochenko VK. [Acute pneumonia. Respiratory diseases in children: A guide for doctors. Under the editorship of SV Raczynski, Tatochenko VK] Moscow: Meditsina; 1988. Russian.

23. Учайкин В.Ф. Стандарт диагностики, лечения и профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. М., 2001. 12 с. / Uchaykin VF. Standart diagnostiki, lecheniya i profilaktiki grippa i ostrykh respiratornykh zabolevaniy u detey. Posobie dlya vrachey [Standard for the diagnosis, treatment and prevention of influenza and acute respiratory diseases in children. Manual for doctors]. Moscow; 2001. Russian.

24. Хадарцев А.А., Борисова О.Н., Киреев С.С., Еськов В.М. Реабилитационно-восстановительные медицинские технологии в медико-биологических исследованиях ученых Тульской области (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-11. URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2014-1/4972.pdf (дата обращения 24.10.2014). DOI:10.12737/6038 / Khadartsev AA, Borisova ON, Kireev SS, Es'kov VM. Reabilitatsionno-vosstanovitel'nye meditsinskie tekhnologii v mediko-biologicheskikh issledova-niyakh uchenykh Tul'skoy oblasti (obzor literatury) [Rehabilitation and recovery medical technologies in biomedical research of scientists of the Tula region (literature review)]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014[cited 2014 Oct 24];1:[about 9 p.]. Russian. Available from: http://medtsu.tula.ru/ VNMT/Bulletin/E2014-1/4972.pdf. DOI: 10.12737/6038

25. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. Mycoplasma pneumoniae и chlamidiae pneumoniae инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань: КГМУ, 2001. 66 с. / Khamitov RF, Pal'mova LYu. Mycoplasma pneumoniae i chlamidiae pneumoniae infektsii v pul'monologii: aktual'nye voprosy kliniki, diagnostiki i lecheniya [Mycoplasma pneumoniae and chlamydia pneumoniae infections in pulmonology: current issues of the clinic, diagnosis and treatment]. Kazan': KGMU; 2001. Russian.

Библиографическая ссылка:
Воробьева А.В. Длительность стационарного лечения у детей с острой пневмонией с учетом типа конституции // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 47–51. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16603.

Bibliographic reference:
Vorobiyova AV. Dlitel'nost' statsionarnogo lecheniya u detey s ostroy pnevmoniey s uchetom tipa konstitutsii [Stationary treatment duration in children with acute pneumonia considering a constitution body type]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:47-51. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16603. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 52–54
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 52–54

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ (14.03.00)

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES (14.03.00)

УДК: 615.322 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16548

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИСТЬЕВ *GINKGO BILOBA*, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В РСО-АЛАНИЯ

А.М. КАРАЕВА[*,**], М.И. НАРТИКОЕВА[*], М.З. КАБОЛОВА[**]

[*]*ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail:sogma.rso@gmail.com*
[**]*ГБПОУ «Северо-Осетинский медицинский колледж» Министерства здравоохраненияРСО-Алания, ул. Павленко, д. 69, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail:sogmk@mail.ru*

Аннотация. Данная исследовательская работа посвящена исследованию фитохимического состава листьев, культивируемого в НИИ Биотехнологии ФГБОУ ВО «ГГАУ» РСО-Алания ценного лекарственного дерева *Ginkgo Biloba*, в листьях которого содержится целая кладезь различных биологически активных соединений, которые комплексно действуют на организм человека и обуславливают широкий фармакологический спектр действия. С целью выявления возможности культивирования гинкго двулопастного в РСО-Алании в промышленных масштабах и использования листьев гинкго для получения препаратов иммуномодулирующего, ноотропного действия, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы были изучены флавоноиды (рутин), водорастворимые полисахариды (в том числе инулин), дубильные вещества и оксикарбоновые кислоты, полученные результаты которых подтверждают ценность этого уникального дерева, как лекарственного растения. Также полученные экспериментальные результаты подтверждают хорошую адаптацию в климатических условиях нашей республики. Так результаты полученных экспериментальных данных в листьях гинкго билоба содержание флавоноидов составило 1,07%, дубильных веществ – 0,92%, содержание инулина достаточно высокое и составило – 5,49%. Содержание оксикарбоновых кислот составило 0,0155%, что говорит о невысоком содержании, но и в таком количестве они будут способствовать более высокой биодоступности.

Ключевые слова: культивирование, гинкго двулопастной, препараты иммуномодулирующего, ноотропного действия, фитохимический состав.

PHYTOCHEMICAL ANALYSIS OF LEAVES OF GINKGO BILOBA INTRODUCED IN THE MOUNTAIN AREA OF NORTH OSSETIA-ALANIA

A.M. KARAEVA[*,**], M.I. NARTIKOYEVA[*], M.Z. KABOLOVA[**]

[*]*Federal State Budgetary Institution of Higher Education «North Ossetian State Medical Academy», the Ministry of Health of the Russian Federation, Pushkinskay Str., 40, Vladikavkaz, 362025, Russia, e-mail:sogma.rso@gmail.com*
[**]*Public Budgetary Professional Educational Institution "North Ossetian Medical College" of the Ministry of Health RSO-Alania, Pavlenko Str., 69, Vladikavkaz, 632025, Russia, e-mail: sogmk@mail.ru*

Abstract. This research work is devoted to the study of the phytochemical composition of leaves cultivated in the Research Institute of Biotechnology FSBEI HE "GGAU" RSO-Alania valuable medicinal tree Ginkgo Biloba. The leaves of this tree contain a whole storehouse of various biologically active compounds that complexly affect the human body and determine a wide pharmacological spectrum of action. To identify the possibility of cultivating Ginkgo Biloba in North Ossetia-Alania on an industrial scale and using ginkgo leaves for immune modulating, nootropic drugs, as well as for diseases of the cardiovascular system, we studied flavonoids (rutin), water-soluble polysaccharides (including inulin), tannins and hydroxycarboxylic acids. The results confirm the value of this unique tree as a medicinal plant. The results of the experimental data in the leaves of Ginkgo Biloba revealed flavonoid - 1.07%, tannins – 0.92%, the content of inulin is high enough (5.49%). The content of oxycarboxylic acids was 0.0155 %, which indicates a low content, but in such an amount they will contribute to higher bioavailability.

Keywords: cultivation, Ginkgo Biloba, medicines of immune modulatory and nootropic action, phytochemical composition.

Введение. К сожалению, на сегодняшний день темп распространения заболеваний различной этиологии продолжает расти. Основными факторами являются не только наследственные и «приобретенные» заболевания, такие как сахарный диабет, онкологические заболевания, туберкулез и другие, но и быстрый, напряженный темп жизни, а также и неправильный образ жизни, следствиями чего является повреждение и нарушение целостности организма человека, в результате чего выявляется иммунодефицит, нарушение сердечно-сосудистой системы и в целом психоэмоционального состояния человека.

Отсюда следует необходимость изыскания высококачественных природных лекарственных средств более широкого спектра действия, которые можно использовать долгое время без наблюдения побочных эффектов.

Одним из таких качественных и ценных природных растений мощного разностороннего терапевтического действия является гинкго билоба или гинкго двулопастной, основными действующими веществами которого являются терпеноиды – это билобалид, гинкголиды *A, B, C, J*, и флавоноидные гликозиды – гинкгетин, изогинкгетин, рутин, а также дубильные вещества [1,2,10].

Гинкго двулопастной оказывает положительное влияние на мозг, эффективен при черепно-мозговых травмах, последствиях инсульта, снижении памяти и интеллекта, гипертонической болезни, препятствует тромбообразованию, ангиопатий, ретинопатии, нейросенсорных нарушениях, замедляет процессы старения, аллергии, возрастной импотенции [1,4,9,11].

Препараты из гинкго билоба широко используются в лечебных целях как в Европе и США, так и в России, но на отечественном фармацевтическом рынке эти препаратые практически все относятся к биологически активным добавкам [6].

Как показывает анализ статистических, данных доля импортных лекарственных средств на основе гинкго двулопастного составляет более 70%.

Культивирование ценного дерева гинкго двулопастного в климатических условиях Северной Осетии, в промышленных масштабах, исходя из вышеизложенного, является весьма актуальным.

Цель исследования – изучить наличие флавоноидов (рутин), водорастворимых полисахаридов (инулин), оксикарбоновых кислот и дубильных веществв листьях гинкго билоба, культивируемого в климатических условиях Северной Осетии с целью получения лекарственного сырья для недорогостоящих отечественных фитопрепаратов иммуностимулирующего, ноотропного действия, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Объекты и методы исследования. Объектом исследований стали листья гинкго двулопастного (*Ginkgo Biloba*), культивируемого в НИИ Биотехнологии ФГБОУ ВО «ГГАУ» РСО-Алания, собранные в августе 2018 г.

Для выявления возможности культивирования гинкго двулопастного в Северной Осетии и использования его сырья для получения препаратов иммуномодулирующего, ноотропного действия, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, были изучены флавоноиды (рутин), водорастворимые полисахариды, дубильные вещества, оксикарбоновые кислоты. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин [7] в листьях гинкго билоба определяли спектрофотометрическим методом согласно методике описанной ФС.2.5.0010.15 Гинкго двулопастного листья. Для определения флавоноидов использовали спектрофотометр КФК 3КМ.

Содержание фруктозосодержащих водорастворимых полисахаридов (в том числе инулина) в листьях гинкго билоба определяли по методике, предложенной Кочетковой Н.К. [5].

Содержание дубильных веществ в листьях и настойке гинкго билоба определяли титриметрически методом [8], в соответствии с методикой описанной в Государственной Фармакопее XI издания.

Содержание суммы производных оксикарбоновых кислот в пересчете на цикоревую кислоту [3] в листьях гинкго билоба определяли спектрофотометрическим методом в соответствии с методикой, взятой из частной статьи ВФС 42-2371-94 «Эхинацеи пурпурной трава». Для колличественного определения оксикарбоновых кислот использовали спектрофотометр КФК 3КМ.

Результаты и их обсуждение. Результат исследования количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в листьях культивируемого гинкго двулопастного, представленного в табл. 1, показывает, что содержание флавоноидов в листьях достаточно высокое (по *Фармакопейной статье* (ФС) не менее 0,5% [7]) и составило – 1,07%.

Таблица 1

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в листьях *Ginkgo Biloba*

Сырье	*D* (оптическая плотность испытуемого раствора)	*Do* (оптическая плотность раствора ГСО рутина)	a_1 (навеска сырья) в гр.	a_0 (навеска ГСО рутина) в гр.	Содержание флавоноидов, %
Листья гинкго двулопастного	0,1	0,5	1,0753	0,0518	1,07

Анализируя результаты количественного содержания дубильных веществ [8] в листьях гинкго двулопастного, приведенных в табл. 2 можно отметить, что произрастающее дерево гинкго на исследуемом участке, имеет хорошую теплообеспеченность, что и сказывается на накоплении дубильных веществ в сырье, показатель, которого составил 0,92%.

Таблица 2

Содержание дубильных веществ в листьях *Ginkgo Biloba*

Сырье	Масса сырья, г	Объем раствора перманганата калия, израсходованного на титрование в извлечении, мл	Объем раствора перманганата калия, израсходованного на титрование (контроль), мл	Содержание дубильных веществ, %
Листья гинкго двулопастного	2,0	10,70	10,30	0,92

Результаты исследования количественного содержания инулина [5] в листьях гинкго двулопастного, приведенные в табл. 3 показывают, высокое содержание инулина в листьях гинкго двулопастного и составил 5,49%, что говорит о возможности использования сырья, как иммуномодулирующего средства.

Результат количественного содержания оксикарбоновых кислот в пересчете на цикоревую кислоту [3] в листьях гинкго двулопастного, представленный в табл. 4, составил 0,0155%, что говорит о невысоком содержании. Для получения более достоверных данных содержания оксикарбоновых кислот в дальнейшем также будут использоваться и другие методики, что позволит достоверно обосновать и предложить не

только подходящую методику для определения вышеуказанных соединений, но и содержание их в листьях исследуемого растения. Тем не менее, даже это количество способствует более высокой доступности препаратов гинкго двулопастного.

Таблица 3

Содержание водорастворимых полисахаридов (инулина) в листьях *Ginkgo Biloba*

Сырье	содержание фруктозы в растворе, соответствующее объему титранта, мл (находится с использованием таблицы 1), мг	масса навески порошка, из которой готовился раствор, мг	X_c (содержание свободных моносахаридов), %	Содержание инулина X, %
Листья гинкго двулопастного	3,2	5,18	6,86	5,49

Таблица 4

Содержание оксикарбоновых кислот в листьях *Ginkgo Biloba*

Сырье	Масса навески, г	Показатель поглощения при 410 нм	Содержание оксикарбоновых кислот, %
Листья гинкго двулопастного	0,05	775	0,0155

Выводы. Сопоставление данных по теплообеспеченности республики с потребностями в тепле гинкго двулопастного и результатов собственных исследований по содержанию основных биологически активные вещества в листьях гинкго двулопастного, обосновывают возможность культивировать это ценное дерево в РСО-Алании в промышленных масштабах, для получения недорогостоящих отечественных фитопрепаратов иммуностимулирующего, ноотропного действия, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Литература / References

1. Буланкин Д.Г., Куркин В.А. Перспективы исследования биологически активных соединений Гинкго двулопастного (Ginkgo biloba L.). Изв. Самарского научного центра РАН. Спец. выпуск «XII конгресс "Экология и здоровье человека"», 2008. Т. 2. 197 с. / Bulankin DG, Kurkin VA. Prospects for the study of biologically active compounds of Ginkgo biloba (Ginkgo biloba L.). Izv. Samara scientific center of RAS. Spec. the issue of the "XII Congress "Ecology and human health"" [Perspektivy issledovaniya biologicheski aktivnykh soedineniy Ginkgo dvulopastnogo (Ginkgo biloba L.). Izv. Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. Spets. vypusk «XII kongress "Ekologiya i zdorov'e cheloveka"»]; 2008. Russian.

2. Буланкин Д.Г. Исследование по стандартизации и разработке лекарственных средств на основе листьев гинкго двулопастного (GinkgoBiloba). Автореферат к.ф.н. Самара, 2011. 23 с. / Bulankin DG. Issledovanie po standartizatsii i razrabotke lekarstvennykh sredstv na osnove list'ev ginkgo dvulopastnogo (GinkgoBiloba) [A Study on standardization and development of medicines based on Ginkgo biloba (Ginkgo Biloba)] [dissertation]. Samara; 2011. Russian.

3. ВФС 42-2371-94 «Эхинацеи пурпурной трава» / VFS 42-2371-94 «of Echinacea purpurea herb». Russian.

4. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Актуальные аспекты создания новых нейротропных фитопрепаратов // Медицинский альманах. 2009. №1. С. 46 / Kurkin VA, Pravdivtseva OE, Zimina LN. Aktual'nye aspekty sozdaniya novykh neyrotropnykh fitopreparatov [Relevant aspects of the creation of a new neurotropic herbal remedies]. Medical almanac 2009;1:46. Russian.

5. Методы химии углеводов: пер. с англ. / под ред. Н.К. Кочеткова. М.: Мир, 1967. С. 370–376 / Metody khimii uglevodov: per. s angl. pod red. N.K. Kochetkova [Methods of carbohydrate chemistry: TRANS. from English. edited by Kochetkov NK.]. Moscow: Mir; 1967. Russian.

6. Троицкий М.С., Купеев Р.В. Синергетические эффекты танакана и транскраниальной электростимуляции при коморбидной патологии (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-9.pdf (дата обращения 26.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16512 / Troitsky MS, Kupeev RV. Sinergeticheskie jeffekty tanakana i transkranial'noj jelektrostimuljacii pri komorbidnoj patologii (kratkoe soobshhenie) [Synergetic effects of tanakan and transcanial electrostimulation at comorbid pathology (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Aug 26];4 [about 4 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/ VNMT/Bulletin/E2019-4/3-9.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16512.

7. ФС.2.5.0010.15 Гинкго двулопастного листья. «Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание, Т. III», 2015 г. / FS.2.5.0010.15 Ginkgo bilobed leaves. ""State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition, vol. III"; 2015. Russian.

8. Химический анализ лекарственных растений. Под ред. Н.И. Гринкевич, JI.Н. Сафронич. М.: Высшая школа, 1983. 176 с. / Khimicheskiy analiz lekarstvennykh rasteniy. Pod red. Grinkevich NI, Safronich LH [Chemical analysis of medicinal plants. Edited by Grinkevich NI, Safronich LH]. Moskov: Vysshaya shkola; 1983. Russian.

9. Штрыголь С.Ю., Штрыголь Д.В., Назаренко М.Е. Стандартизированный экстракт Ginkgobiloba: компоненты, механизмы действия, фармакологические эффекты, применение // Провизор. 2005. № 4. С. 23 / Shtrygol' SYu, Shtrygol' DV, Nazarenko ME. Standartizirovannyy ekstrakt Ginkgobiloba: komponenty, mekhanizmy deystviya, farmakologicheskie effekty, primenenie [Standardized Ginkgo biloba extract: components, mechanisms of action, pharmacological effects, application]. Provizor. 2005;4:23. Russian.

10. Юрьев Д.В., Эллер К.И., Арзамасцев А.П. Анализ флавонолгликозидов в препаратах и БАД на основе Гинкго билоба // Фармация. 2003. №2. С. 7 / Yur'ev DV, Eller KI, Arzamastsev AP. Analiz flavonolglikozidov v preparatakh i BAD na osnove Ginkgo biloba [Analysis of flavonol glycosides in preparations and dietary SUPPLEMENTS based on Ginkgo biloba]. Farmatsiya. 2003;2:7. Russian.

11. Xia Shi_Hai, Fang Dian_Chun. Pharmacological action and mechanisms of ginkgolide B // Chinese Medical Journal. 2007. Vol. 120. P. 922–928 / Xia Shi_Hai, Fang Dian_Chun. Pharmacological action and mechanisms of ginkgolide B. Chinese Medical Journal. 2007;120:922-8.

Библиографическая ссылка:
Караева А.М., Нартикоева М.И., Каболова М.З. Фитохимический анализ листьев ginkgo biloba, интродуцированного в РСО-Алания // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 52–54. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16548.

Bibliographic reference:
Karaeva AM, Nartikoyeva MI, Kabolova MZ. Fitokhimicheskiy analiz list'ev ginkgo biloba, introdutsirovannogo v RSO-Alaniya [Phytochemical analysis of leaves of ginkgo biloba introduced in the mountain area of North Ossetia-Alania]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:52-54. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16548. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 55–61
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 55–61

УДК: 616-092.18:616-099 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16578

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КИНЕТИКЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ (обзор литературы)

В.О. АХПОЛОВА[*], В.Б. БРИН[*,**]

[*]*ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, РСО-Алания, e-mail: vbbrin@yandex.ru*
[**]*ФГБУН ИБМИ филиал ВНЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания*

Аннотация. Токсическое воздействие тяжелых металлов является одной из старейших экологических проблем, известных человечеству, но при этом остается серьезной угрозой здоровью населения всей планеты в наши дни. Для оказания своевременной помощи населению, а также разработки профилактических мер по предотвращению развития отравления данными металлами, необходимо тщательное изучение механизмов поступления ксенобиотиков в организм человека и животных, их распределения в различных органах и тканях, а также патогенеза их влияния на клеточном уровне. В данном литературном обзоре рассматриваются вопросы кинетики и механизмов повреждающего действия двух наиболее распространенных токсикантов – кадмия и свинца. В работе показано, что кинетика кадмия и свинца в организме человека однотипна и следует одной важной закономерности – тяжелые металлы не имеют собственных переносчиков и попадают в клетки организма и кровь, используя транспортные системы, предназначенные для присутствующих в организме в норме металлов и микроэлементов. Что касается патогенеза токсического влияния на организм, то здесь также прослеживаются общие черты, характерные для многих видов повреждений, – активация перекисного окисления липидов, повреждающее действие на внутриклеточные белки и стимуляция апоптоза, замещение жизненно важных микроэлементов.

Ключевые слова: кадмий, свинец, тяжелые металлы, интоксикация, кинетика, патогенез.

ACTUAL CONCEPTS OF HEAVY METALS' KINETICS AND PATHOGENESIS OF TOXICITY

V.O. AKHPOLOVA[*], V.B. BRIN[*,**]

[*]*FSBEI HE NOSMA MOH Russia, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, North-Ossetia-Alania, e-mail: vbbrin@yandex.ru*
[**]*FSBIS IBMI VSC RAS Russia, Pushkinskaya, Str., 47, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania*

Abstract. Heavy metals toxicity is one of the oldest environmental problems known to mankind, but nowadays there is still a serious threat to the health of the entire planet's population. Cadmium and lead are the most common environmental toxicants. To provide the timely assistance to the population and the development of the preventive measures from the heavy metals poisoning, a thorough study of the mechanisms of xenobiotics' entry into the human and animal body and their distribution in various organs and tissues, as well as the pathogenesis of their toxic effects at the cellular level, is necessary. This literature review shows that the kinetics of cadmium and lead in the human body is the same and follows one important pattern - heavy metals do not have their own carriers and enter the cells of the body and blood using transport systems designed for normal metals and microelements present in the body. As for the pathogenesis of toxic effects on the organism, there are also common features which are characteristic for different types of damage - activation of lipid peroxidation, a damaging effect on intracellular proteins and stimulation of apoptosis, replacement of vital trace elements.

Keywords: cadmium, lead, heavy metals, intoxication, kinetics, pathogenesis.

Изучение токсического воздействия тяжелых металлов на организм человека приобрело особую значимость в последние 50 лет вследствие того, что развитие промышленности сопровождается увеличением экологической нагрузки на окружающую среду. При достаточно хороших и современных очистных сооружениях, опасность загрязнения все же сохраняется, поскольку большие количества промышленных отходов утилизируются и, не являясь биоразлагаемыми, остаются в окружающей среде в течение длительного времени. По этой причине высокие уровни тяжелых металлов присутствуют в почве, воде, несмотря на строгие ограничения, введенные в России, странах Европы, Северной Америки и многих других, что приводит к хроническому воздействию на население в целом [20,23].

Тяжелые металлы – неоднородная группа элементов. Некоторые из них необходимы для организма человека. К ним можно отнести железо, кобальт, медь, марганец, молибден и цинк. Неизвестно, служат ли другие металлы – свинец, кадмий, мышьяк, ртуть – для каких-либо целей в организме, но они оказывают прямое токсическое влияние на органы и системы человека и животных [6,16].

Кадмий и свинец являются наиболее распространенными токсикантами в окружающей среде. Огромное количество людей ежедневно подвергается патогенному воздействию этих ксенобиотиков через атмосферный воздух, питьевую воду, продукты питания, промышленные материалы и потребительские товары. Отравления солями кадмия и свинца вызывают широкий спектр неблагоприятных последствий для здоровья людей и животных. Токсичность кадмия связана с нарушением функционирования дыхательной, выделительной, пищеварительной, опорно-двигательной, репродуктивной, сердечно-сосудистой

и других систем. Воздействие свинца вызывает возникновение неврологических и гематологических симптомов, повреждение почек и печени и иные изменения в организме человека [8,16,18].

Для оказания своевременной помощи населению, а также разработки профилактических мер по предотвращению развития отравления данными металлами, необходимо тщательное изучение механизмов поступления ксенобиотиков в организм человека и животных и распределения в различных органах и тканях, а также патогенеза их токсического влияния на клеточном уровне, что и явилось основной задачей данного обзора.

Кадмий. Кадмий является очень стойким токсикантом в окружающей среде, который демонстрирует более высокие показатели перехода из почвы в растения, по сравнению с другими тяжелыми металлами, такими как свинец и ртуть, что делает кадмий загрязнителем пищевой цепи, вызывающим серьезную озабоченность. Кроме того, *оксид кадмия* (*CdO*), который является высоко биодоступной формой металла, присутствует в сигаретном дыме и загрязненном воздухе. Это подтверждает факт повышения концентрации токсиканта в крови, моче и тканях курильщиков по сравнению с некурящими аналогичного возраста и пола [6,8,15]. Исторически известен тот факт, что потребление риса, загрязненного кадмием вследствие массивных выбросов в бассейне реки Джинзу в Японии, вызвало вспышку болезни итай-итай, которая поражала в основном женщин. Отличительными признаками заболевания являются тяжелое поражение почек, генерализованный остеопороз, остеомаляция и множественные переломы костей [12,18].

Потребление с пищей кадмия является одной из основных переменных для определения его нагрузки на организм. Исследования на экспериментальных животных показали, что поглощается 0,5-8% поступающего с пищей нитрата кадмия или хлорида кадмия. К факторам, которые могут вызывать колебания поглощения токсиканта, относятся: виды животных; тип соединений; доза и частота приема; взаимодействие с различными питательными веществами или лекарствами; особенности питания; возраст; пол; некоторые физиологические состояния, такие как беременность и кормление грудью [9,15,20].

Кадмий пищи поглощается теми же транспортными системами, которые организм использует для получения кальция, железа, цинка и марганца. Соответственно, пищевой статус этих незаменимых микроэлементов может влиять на его кинетику. Было показано, что в организме крыс, получавших минимальное количество указанных веществ, задерживается до восьми раз больше меченного *109 Cd*, по сравнению с животными с достаточным количеством минералов в пище [22,24]. Работами нашей кафедры установлено, что гипокальциемия увеличивает концентрацию токсиканта в крови и, соответственно, его нефротоксическое действие [4]. Кадмий может использовать два основных переносчика для проникновения в клетки желудочно-кишечного тракта: переносчик *двухвалентных металлов (DMT1)* и *переносчик кальция* (*CaT* или *TRPV6* канал). *DMT1* является интегральным белком и содержит 12 трансмембранных доменов с экстрацитоплазматической петлей. *DMT1* находится в двенадцатиперстной кишке, эритроцитах, печени и в клетках проксимальных извитых канальцев. Транспортер способен переносить различные катионы двухвалентных металлов двумя механизмами: протон-связанным и мембранно-зависимым. В кишечнике этот белок, вероятно, приводит к захвату металлов на апикальной поверхности энтероцитов путем котранспорта с протонами (со стехиометрией $1H^{+}:1M^{2+}$). В ряде исследований продемонстрировано, что *DMT1* обладает широкой субстратной специфичностью, которая благоприятствует транспорту двухвалентных металлов, таких как железо, марганец, цинк, медь и кадмий *in vitro*. Высказано предположение, что недостаток железа увеличивает апикальный транспорт кадмия в тонком кишечнике за счет увеличения экспрессии мРНК *DMT1*. Исследования на крысах продемонстрировали сильную корреляцию между абсорбцией токсиканта и дуоденальной экспрессией переносчика двухвалентных металлов. Сродство *DMT1* к кадмию выше, чем к железу, и кадмий переносится вместо железа в состоянии повышенной экспрессии *DMT1*. Соответственно, *DMT1* определяет поглощение ксенобиотика из желудочно-кишечного тракта и влияет на последующий его транспорт в систему кровообращения и ткани организма [7,12,13].

Другие переносчики, которые могут участвовать в транспорте кадмия в желудочно-кишечном тракте, – это белок (*ZIP*) семейства транспортеров цинка, металл-бикарбонатный симпортер, который обладает выраженной экспрессией в энтероцитах и может легко переносить свободный кадмий, и кальций-селективный канал, *TRPV6*. Среди четырнадцати известных представителей семейства переносчиков цинка для *ZIP8* и *ZIP14* показана их способность участвовать в переносе кадмия. Выяснено, что в клеточных линиях с искусственно созданной сниженной экспрессий транспортеров цинка 8 и 14 типа трансмембранный перенос кадмия значительно уменьшается [9,12]. Рядом исследований продемонстрировано, что множественный дефицит незаменимых микроэлементов способен увеличивать кишечную экспрессию переносчиков кальция (*TRPV6, CaT1*), что приводит к повышению накопления кадмия в тканях. *TRPV6* принадлежит к семейству ваниллоидов суперсемейства *TRP* [4,9,10]. Этот кальций-селективный канал обладает выраженной экспрессией в двенадцатиперстной кишке и плаценте, отвечая за усвоение кальция в организме взрослого и плода. Эксперименты по визуализации живых клеток с *Fura-2* и *NewPort Green DCF* показали, что повышенная экспрессия человеческого *TRPV6* увеличивает проницаемость энтероцитов не только для кальция, но и для бария, стронция, марганца, цинка

и кадмия. Другими исследованиями показано, что дефицит кальция вызывает значительное увеличение почечной и печеночной кумуляции ксенобиотика при его пероральном введении [4,10].

До конца не ясно, как кадмий достигает базолатеральной поверхности клеток, а затем выходит из энтероцита в кровоток. Некоторые исследователи предполагают, что цитоплазматический кальцийсвязывающий белок (кальбайндин) может участвовать в цитоплазматическом транспорте, а белок-экспортер железа, ферропортин 1 (*FPN1*), ответственен за клеточный отток кадмия [7,9]. *FPN1* присутствует в базолатеральной мембране энтероцитов, но доказательств его определяющей роли в выведении кадмия нет. Кроме того есть данные, что комплексы кадмия с пептидами и небольшими белками могут напрямую абсорбироваться в желудочно-кишечном тракте путем трансцитоза [8,17].

После всасывания в желудочно-кишечном тракте, кадмий, как полагают, образует слабые связи с белками плазмы, такими как альбумин, и переносится через портальную систему кровообращения к клеткам печени. Там он индуцирует синтез специфического металлсвязывающего белка с низким содержанием цистеина, металлотионина (*МТ*, молекулярная масса ~ 7 кДа), с которым связывается намного более прочно [7,11,21].

Таким образом, кадмий, попадающий в системное кровообращение, может быть слабо связан с альбумином, аминокислотами, глутатионом или прочно связан с *МТ*, а кроме того, может находиться в свободном, ионизированном виде. Ионизированные формы тяжелых металлов присутствуют в крови преимущественно во время острой интоксикации. Высокая способность кадмия образовывать комплексы (или конъюгаты) объясняет тот факт, что зафиксированное содержание в крови его свободной ионизированной формы составляет менее 10% от общей концентрации. Поскольку клетки печени не поглощают комплекс кадмия с белками, он транспортируется из желудочно-кишечного тракта непосредственно в почки [11,21,23].

Следует отметить, что после системного введения однократной дозы кадмия, тяжелый металл быстро выводится из крови, хотя экскреция его с мочой остается необнаруживаемой. По-видимому, в этих условиях вся масса вводимого металла быстро изолируется различными тканями, главным образом печенью (60-80%) и почками (20-30%) [7,23]. При хроническом воздействии ксенобиотика большие его количества кумулируются не в печени, а направляются в почку, где он накапливается в эпителиальных клетках канальцев, а также в костную ткань, являющуюся одним из основных его депо. Многочисленными исследованиями, в том числе и проведенными на нашей кафедре, установлено, что кумуляция кадмия в костях вызывает их декальцинацию и изменяет кальциевый обмен организма [4].

В почках тяжелый металл в комплексе с белками, включая *МТ*, подвергается клубочковой фильтрации и может поглощаться теми же рецепторами и транспортными системами в корковых и дистальных канальцах, которые участвуют в реабсорбции белков и питательных веществ. Среди них необходимо отметить*: ZIP8, ZIP10, ZIP14, DMT1,* мегалин, рецептор *hNGAL*, *TRPV5* и транспортер цистеина. Ранее предполагалось, что мегалин и кубилин обеспечивают эндоцитоз отфильтрованного кадмия в связи с МТ, но их роль в поглощении канальцами комплексов кадмия до сих пор не подтвердилась. Так или иначе, кадмий в комплексе с *МТ* поглощается и разрушается эндосомной и лизосомальными ферментативными системами протеаз в клетках канальцев с последующим выбросом токсичных ионов кадмия в цитоплазму [22,24].

Применением методики микроинъекций с введением *109Cd* в проксимальные канальцы крысы, было выяснено, что 70-95% инъецированного *109Cd* поглощается в этом отделе нефрона. Добавление ионизированного железа, кобальта и цинка к микроинъекции снижало проксимальную реабсорбцию кадмия. А сам кадмий, в свою очередь, уменьшал проксимальную реабсорбцию микроинъецированного *65Zn* [18,24]. Все эти данные свидетельствуют в пользу наличия общих конкурентных путей переноса двухвалентных металлов через эпителий проксимальных канальцев. В последние годы методы молекулярной и клеточной биологии используются для идентификации переносчиков, участвующих в реабсорбции ионизированных форм. Установлено, что подобно транспорту в кишечнике, переносчики цинка могут также транспортировать кадмий и медь с низким сродством. *ZIP8, ZIP10 и ZIP14* в эксперименте опосредовали поглощение *Cd* в канальцах – трансгенные мыши с тремя дополнительными копиями гена *ZIP8* накапливали вдвое больше кадмия по сравнению с интактной группой. Повышенная экспрессия *ZIP8* на апикальной мембране клеток проксимальных канальцев приводит к развитию нефротоксического эффекта кадмия. Установлено, что *ZIP10* также может участвовать в канальцевой реабсорбции кадмия, но этот переносчик обнаруживается в большом количестве только в эпителиальных клетках интракортикальных нефронов [12,22,24].

DMT1, как уже отмечалось, может транспортировать железо, цинк, марганец, кадмий и др., но его присутствие в апикальной мембране проксимальных канальцев остается спорным. Считается, что *DMT1* локализован в эндосомах и лизосомах клеток проксимальных канальцев крыс, и, предположительно, транспортер может опосредовать высвобождение кадмия из этих образований. Эта роль *DMT1* подтверждена в эксперименте, показавшем, что нокдаун экспрессии *DMT1* предотвращал токсическое воздействие кадмия в модели культуры проксимальных канальцевых клеток [9,13]. Кроме того, показано, что патогенное воздействие ксенобиотика в почках может усиливаться в состоянии дефицита железа, а

также в условиях, когда уровни экспрессии *DMT1* повышаются. Группа исследователей продемонстрировала, что активированные растяжением *катионные каналы* (*SAC*) также могут участвовать в поглощении двухвалентных форм тяжелых металлов. Эти примеры демонстрируют, что тяжелые металлы могут транспортироваться большим количеством различных транспортеров в проксимальных канальцах; участие каждого еще предстоит выяснить [8,11].

Имеются сведения о том, что отток кадмия из клетки опосредует *FPN1*, присутствующий в базолатеральной мембране клеток проксимальных канальцев. Однако высокая специфичность *FPN1* к железу и кобальту, а не к кадмию, позволяет предположить, что большая часть отфильтрованного токсиканта кумулируется в канальцевом эпителии. Измерения клиренса у крыс показали, что во время острой интоксикации поглощается 99% отфильтрованного кадмия, однако большая его часть не возвращается в кровоток, а остается в почках, вызывая патологические изменения и приводя к формированию нефропатии [17,23,24].

Воздействие на отдельные органы и системы в рамках данной статьи мы рассматривать не будем, поскольку развитие проявлений патогенного действия данного тяжелого металла имеет во всех из них однотипные черты – угнетение пролиферации и дифференцировки клеток, а в последующем – их гибель, влияние на процессы перекисного окисления липидов, а также изменение обмена микроэлементов, необходимых для организма в целом. В основе первого механизма токсичности лежит нарушение механизмов репарации ДНК, генерация активных форм кислорода и индукция апоптоза. Влияние кадмия на клеточном уровне приводит к хромосомным аберрациям, сестринскому хроматидному обмену, разрывам цепей ДНК и их патологическим сшивкам при экспериментах на различных клеточных линиях. Рядом исследователей показана способность токсиканта вызывать мутации и хромосомные делеции [7,9,18].

Кадмий может взаимодействовать с митохондриями и ингибировать как клеточное дыхание, так и окислительное фосфорилирование при низких концентрациях. Токсическое воздействие ксенобиотика приводит к истощению восстановленного глутатиона, связыванию сульфгидрильных групп белков и усилению продукции активных форм кислорода, таких как супероксид-ион, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Более того, ксенобиотик ингибирует активность антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, марганец-супероксиддисмутаза и медь/цинк-дисмутаза. Металлотионеин – это концентрат цинка, содержащий 33% цистеина. который также может действовать как акцептор свободных радикалов, удаляя гидроксильные и супероксидные анионы. Как правило, клетки, содержащие металлотионеины, устойчивы к токсичности кадмия. Однако в случае, если способность синтезировать металлотионеины нарушается, чувствительность к интоксикации ксенобиотиком значительно возрастает [9,20].

Учитывая тот факт, что кадмий существует в биологических системах преимущественно в виде иона $Cd^{(2+)}$ и при этом структурно напоминает $Ca^{(2+)}$, он способен взаимодействовать с рядом внутриклеточных субстратов, требующих наличия кальция, например, кальмодулином и *$Ca^{(2+)}$ / кальмодулин-зависимой протеинкиназой II типа* (CaMK-II). Последняя опосредует угнетающее влияние на развитие цитоскелета и гибель клеток. Кальмодулин может запускать процессы апоптоза при воздействии ряда агентов, но именно при интоксикации кадмием установлено, что индукция апоптоза предотвращается при блокировке CaMK-II, а, напротив, кальций – зависимое фосфорилирование CaMK-II усиливается при повышенном уровне ионизированного кадмия [4,10].

Влияние ксенобиотика на морфологию клеток также опосредуется кальмодулин-зависимой протеинкиназой II типа. При этом возникают глубокие дегенеративные изменения актинового цитоскелета, деполимеризация актина, нарушается процесс взаимодействия двух миофиламент и фосфорилирование АДФ. CaMK-II также участвует в воздействии кадмия на микротрубочки и соединения кадгерина. Пока непонятно, приводит ли разрушение цитоскелета к апоптозу или, скорее, вызывает ли апоптоз разрушение цитоскелета. Кроме того, тяжелый металл инициирует митохондриальные апоптотические пути и активирует кальпаины, способствуя митохондриально-независимой гибели клеток. Кадмий модулирует активность каспаз и азот-активированных протеинкиназ, что косвенно также может вызвать апоптоз [9,10,20].

Свинец. Токсические эффекты свинца известны уже более 2000 лет, поскольку свинцовые отравления описаны еще во времена существования Римской империи. В настоящее время воздействие высоких концентраций данного ксенобиотика встречается реже, чем несколько десятилетий назад, из-за лучшей организации промышленного его использования и того факта, что он больше не добавляется в краску и бензин. Однако загрязнение свинцом все еще является проблемой общественного здравоохранения во многих странах вследствие загрязнения воды и почвы [17,19,23]. Так, например, одним из недавних примеров массивного попадания тяжелого металла в окружающую среду является пожар, возникший в знаменитом Соборе Парижской Богоматери. Свинец использовали при строительстве крыши и шпиля Нотр-Дама, а после пожара ядовитая пыль осела вокруг. По словам экологов, в окружающую среду могло попасть почти 400 тонн свинца. Предпринимаются попытки адсорбировать токсикант из почвы с помощью специального геля, но насколько они окажутся эффективными – пока не известно.

Основной путь проникновения свинца в организм – пероральный. По разным данным от 60 до 85% отравлений ксенобиотиком происходят при его поступлении через желудочно-кишечный тракт. Наличие специфических клеточных транспортных

систем для свинца, как и для других тяжелых металлов, маловероятно, поскольку эти металлы не являются необходимыми для организма и, более того, токсичны. Кишечная абсорбция двухвалентных металлов, как уже упоминалось выше, опосредуется *DMT1* – переносчиком. Однако если для кадмия *DMT1* – основной способ проникновения в клетки кишечного эпителия, то для свинца – нет. Эксперименты на клеточных линиях, в которых блокирована экспрессия данного переносчика, показывают, что существуют другие транспортеры для свинца. К таковым можно отнести описанные в предыдущем разделе *ZIP8* и *ZIP14*, а также кальциевые эпителиальные каналы. Эксперименты, проведенные на нашей кафедре, позволили установить что гипокальциемия усиливает всасывание свинца в желудочно-кишечном тракте [1,2]. Очевидно, что в условиях дефицита кальция, его транспортные системы могут использоваться ксенобиотиком для проникновения в организм. Показано, что кальций-селективный канал *TRPV6* (кишечная форма) проницаем не только для кальция, но и для других двухвалентных катионов в эпителиальных тканях [4,5,13]. Эксперименты по визуализации живых клеток с *Fura-2* и *NewPort Green DCF* показали, что в условиях увеличения экспрессии человеческого *TRPV6* повышается проницаемость для бария, стронция, марганца, цинка, кадмия, свинца. Эти результаты были подтверждены с использованием метода локальной фиксации потенциала, *patch-clamp*. Попав в энтероцит, свинец поглощается кальбайндином – кальций-связывающим белком, который в норме отвечает за перенос кальция к базолатеральной мембране. Показано, что кальбайндин связывает свинец и кальций с одинаковым сродством (5 мкМ). Удаление ксенобиотика через базолатеральную мембрану осуществляется, вероятно, путем экзоцитоза, либо с использованием кальциевого насоса *PMCA*, однако однозначных литературных данных, описывающих этот этап транспорта, нет [3,5,19].

Попав в кровь, 99% свинца связывается с белками в эритроцитах и распределяется по мягким тканям и костям. До 40% свинца крови связано с сывороточным альбумином, а оставшийся – с сульфгидрил- или тиолсодержащими лигандами. В организме взрослого человека около 94% всего поглощенного свинца депонируется в костной ткани [1,5]. У детей этот показатель ниже – 73%. Токсикант легко вытесняет кальций в костном матриксе с помощью процессов катионного обмена. Рециркуляция свинца между костью и кровью происходит непрерывно; если бы можно ее было исключить, то период полураспада свинца в крови уменьшился бы с 40 дней до примерно 10 дней. Исследования метаболического баланса показывают, что свинец преимущественно выводится с калом, а выделение с мочой играет второстепенную роль. Следовые количества свинца также могут выводиться через волосы, пот, грудное молоко и ногти [14,17].

Свинец, связанный с белками с низкой молекулярной массой (<1% от общего количества), свободно фильтруется в клубочках и реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза. Свободный свинец, как предполагается, может использовать *DMT1* для проникновения в эпителиоциты почечных канальцев [2,5,13]. Кроме того, он может потенциально взаимодействовать с *TRPV5* – кальциевыми каналами и влиять на процесс реабсорбции катиона, замещая его путем ионной мимикрии. Можно предположить, что свинец далее связывается кальбайндином и транспортируется через базолатеральную мембрану в кровь по тем же путям, что и кальций. Однако большинство источников утверждают, что токсикант преимущественно остается в эпителоцитах почек, оказывая свое патогенное воздействие – вызывая повреждение митохондрий, образование свободных радикалов, внутриклеточное истощение глутатиона и апоптоз [2,19].

Токсичность свинца также может быть обусловлена его способностью заменять различные эндогенные катионы, такие как кальций и цинк, и взаимодействовать с кислородом и серой, являющимися сайтами связывания белков и металлов. Конкурентные взаимоотношения свинца и кальция показаны и работами сотрудников нашей кафедры. Так, выяснено, что гипокальциемия способна усиливать выраженность патогенного воздействие ксенобиотика, а гиперкальциемия, напротив, оказывает некоторое протекторное действие [1-3]. Другие эксперименты показывают, что токсикант имеет ингибирующий эффект на цинк-связывающие белки, но вызывает аномальную активацию некоторых кальций-связывающих белков, таких, как протеинкиназа, кальмодулин и цАМФ фосфодиэстераза [1,20].

Как и другие токсичные металлы (ртуть, мышьяк, кадмий), свинец оказывает повреждающее действие на клетки, в частности, на генетический аппарат [14,19]. Токсикант может провоцировать развитие оксидативного стресса двумя различными, хотя и связанными, путями: (1) образование *активных форм кислорода* (АФК), включая гидропероксиды, синглетный кислород и перекись водорода, и (2) прямое истощение запасов антиоксидантов. Одной из точек приложения для свинца является глутатион. Сульфгидрильный комплекс глутатиона прямо связывается с токсикантом, имеющим высокое сродство к сульфгидрильным группам. Таким образом, свинец может инактивировать молекулу глутатиона, выступающим в роли антиоксиданта. Выявлено ингибирование ряда других антагонистов ПОЛ, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, так же за счет связывания с их тиоловыми группами. Кроме того, токсикант угнетает активность дегидратазы дельта-аминолевулиновой кислоты, а накопление дельтааминолевулиновой кислоты в этом случае ведет к ее быстрому окислению с образованием активных форм кислорода. Было показано, что свинец взаимодействует с отрицательно заря-

женными фосфолипидами клеточных мембран, тем самым вызывая изменения физических свойств этих образований и последующее возникновение ПОЛ. Он также увеличивает оксидативный потенциал окислителей, образуя свинцово-супероксидные комплексы. Все это в совокупности приводит к повреждению клеток вплоть до их гибели [2,19,20].

Заключение. Таким образом, необходимо отметить, что кинетика кадмия и свинца в организме человека однотипна и следует одной важной закономерности – тяжелые металлы не имеют собственных переносчиков и попадают в клетки организма и кровь, используя транспортные системы, предназначенные для присутствующих в организме в норме металлов и микроэлементов. Что касается патогенеза токсического влияния на организм – то здесь также прослеживаются однотипные черты, характерные для многих видов повреждений, – активация ПОЛ и повреждающее действие на внутриклеточные белки.

Литература / References

1. Ахполова В.О., Брин В.Б., Цаллаева Р.Т. Влияние экспериментальной гипо- и гиперкальциемии на содержание кальция, свинца и цинка в бедренных костях крыс с кратковременной свинцовой и цинковой интоксикацией // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 3. С. 370–373 / Akhpolova VO, Brin VB, Tsallaeva RT. Vliyanie eksperimental'noy gipo- i giperkal'tsiemii na soderzha-nie kal'tsiya, svintsa i tsinka v bedrennykh kostyakh krys s kratkovremennoy svintsovoy i tsinkovoy intoksikatsiey [Effect of experimental Hypo-and hypercalcemia on the content of calcium, lead, and zinc in the femur bones of rats with short-term lead and zinc intoxication]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2016;11(3):370-3.Russian.

2. Брин В.Б., Бабаниязов Х.Х., Кабисов О.Т., Митциев А.К., Пронина Н.В. Влияние ацизола на показатели системной гемодинамики в условиях хронической свинцовой интоксикации // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 3. С. 21–22 / Brin VB, Babaniyazov KhKh, Kabisov OT, Mittsiev AK, Pronina NV. Vliyanie atsizola na pokazateli sistemnoy gemodinamiki v usloviyakh khronicheskoy svintsovoy intoksikatsii [Effect of acizol on systemic hemodynamic parameters in conditions of chronic lead intoxication]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;15(3):21-2. Russian.

3. Митциев К.Г., Брин В.Б., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Влияние гиперкальциемии, вызванной кальцитриолом на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. 14, № 22. С. 120–123 / Mittsiev KG, Brin VB, Mittsiev AK, Kabisov OT. Vliyanie giperkal'tsiemii, vyzvannoy kal'tsitriolom na funktsio-nal'noe sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy [Effect of hypercalcemia caused by calcitriol on the functional state of the cardiovascular system]. Vladikavkazskiy medikobiologicheskiy vestnik. 2012;14(22):120-3. Russian.

4. Хадарцева М.П., Брин В.Б. Кадмиевая нефропатия в условиях измененного обмена кальция. Саарбрюккен: LAP LAMBERT, 2012. 105 с. / Khadartseva MP, Brin VB. Kadmievaya nefropatiya v usloviyakh izmenennogo obmena kal'tsiya [Cadmium nephropathy in conditions of altered calcium metabolism]. Saarbryukken: LAP LAMBERT; 2012. Russian.

5. Association between single nucleotide polymorphism (rs4252424) in TRPV5 calcium channel gene and lead poisoning in Chinese workers / Liu J. [et al.] // 3Mol Genet Genomic Med. 2019. Vol. 7, № 3. Article ID e562 / Liu J, et al. Association between single nucleotide polymorphism (rs4252424) in TRPV5 calcium channel gene and lead poisoning in Chinese workers. 3Mol Genet Genomic Med. 2019;7(3):Article ID e562.

6. Bernhoft R.A. Cadmium toxicity and treatment. // The Scientific World Journal. 2013. Vol. 2013. Article ID 394652, 7 P / Bernhoft RA. Cadmium toxicity and treatment. The Scientific World Journal. 2013;2013:Article ID 394652, 7 P.

7. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. /Jacobo-Estrada T. [et al.] // Int J Mol Sci. 2017. № 18. P. E1590 / Jacobo-Estrada T, et al. Cadmium Handling, Toxicity and Molecular Targets Involved during Pregnancy: Lessons from Experimental Models. Int J Mol Sci. 2017;18:E1590.

8. Cadmium toxicity and treatment: An update. /Rafati Rahimzadeh M. [et al.] // Caspian J Intern Med. 2017. Vol. 8, № 3. P. 135–145 / Rafati Rahimzadeh M, et al. Cadmium toxicity and treatment: An update. Caspian J Intern Med. 2017;8(3):135-45.

9. Cellular mechanisms of cadmium- induced toxicity: a review / Rani A. [et al.] // Int J Environ Health Res. 2014. Vol. 24, № 4. P. 378–399 / Rani A, et al. Cellular mechanisms of cadmium- induced toxicity: a review. Int J Environ Health Res. 2014;24(4):378-99.

10. Choong G., Liu Y., Templeton D.M. Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity // Chem Biol Interact. 2014. Vol. 25, № 211. P. 54–65 / Choong G, Liu Y, Templeton DM. Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity. Chem Biol Interact. 2014;25(211):54-65.

11. Cloning, characterization and cadmium inducibility of metallothionein in the testes of the mudskipper Boleophthalmus pectinirostris / Han Y.L. [et al.] // Ecotoxicol Environ Saf. 2015. Vol. 119. P. 1–8 / Han YL, et al. Cloning, characterization and cadmium inducibility of metallothionein in the testes of the mudskipper Boleophthalmus pectinirostris. Ecotoxicol Environ Saf. 2015;119:1-8.

12. Concentration-dependent roles of DMT1 and ZIP14 in cadmium absorption in Caco-2 cells / Fujishiro H. [et al.] // J Toxicol Sci. 2017. Vol. 42, № 5. P. 559–567 / Fujishiro H, et al. Concentration-dependent roles of DMT1 and ZIP14 in cadmium absorption in Caco-2 cells. J Toxicol Sci. 2017;42(5):559-67.

13. Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport / Bressler J.P. [et al.] // Ann N Y Acad Sci. 2004. Vol. 1012. P. 142–152 / Bressler JP, et al. Divalent metal transporter 1 in lead and cadmium transport. Ann N Y Acad Sci. 2004;1012:142-52.

14. Effects of lead and lead-melatonin exposure on protein and gene expression of metal transporters, proteins and the copper/zinc ratio in rats / Soto-Arredondo K.J. [et al.] // Biometals. 2018. Vol. 31, №5. P. 859–871 / Soto-Arredondo KJ, et al. Effects of lead and lead-melatonin exposure on protein and gene expression of metal transporters, proteins and the copper/zinc ratio in rats. Biometals. 2018;31(5):859-71.

15. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children / Berglund M. [et al.] // Environ Res. 2015. Vol. 141. P. 64–76 / Berglund M, et al. Exposure determinants of cadmium in European mothers and their children. Environ Res. 2015;141:64-76.

16. Neal A.P., Guilarte T.R. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity // Toxicol Res (Camb). 2013. Vol. 1, № 2. P. 99–114 / Neal AP, Guilarte TR. Mechanisms of lead and manganese neurotoxicity. Toxicol Res (Camb). 2013;1(2):99-114.

17. Role of toxic elements in chronic kidney disease / Fevrier-Paul A. [et al.] // J Health Pollut. 2018. V. 6, № 8. Article ID 181202 / Fevrier-Paul A, et al. Role of toxic elements in

chronic kidney disease. J Health Pollut. 2018;6(8):Article ID 181202.

18. Satarug S., Vesey D.A., Gobe G.C. Kidney cadmium toxicity, diabetes and high blood pressure: The Perfect Storm. // Tohoku J Exp Med. 2017. Vol. 241, № 1. P. 65–87 / Satarug S, Vesey DA, Gobe GC. Kidney cadmium toxicity, diabetes and high blood pressure: The Perfect Storm. Tohoku J Exp Med. 2017;241(1):65-87.

19. Shinkai Y., Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system // Biol Pharm Bull. 2012. Vol. 35, № 11. P. 1885–1891 / Shinkai Y, Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system. Biol Pharm Bull. 2012;35(11):1885-91.

20. The biochemical effects of occupational exposure to lead and cadmium on markers of oxidative stress and antioxidant enzymes activity in the blood of glazers in tile industry / Hormozi M. [et al.] // Toxicol Ind Health. 2018. Vol. 34, № 7. P. 459–467 / Hormozi M, et al. The biochemical effects of occupational exposure to lead and cadmium on markers of oxidative stress and antioxidant enzymes activity in the blood of glazers in tile industry. Toxicol Ind Health. 2018;34(7):459-67.

21. The liver in itai-itai disease (chronic cadmium poisoning): pathological features and metallothionein expression / Baba H. [et al.] // Mod Pathol. 2013. Vol. 26. P. 1228–1234 / Baba H, et al. The liver in itai-itai disease (chronic cadmium poisoning): pathological features and metallothionein expression. Mod Pathol. 2013;26:1228-34.

22. The protective roles of zinc and magnesium in cadmium-induced renal toxicity in male wistar rats/ Babaknejad N. [et al.] // Iran J Toxicol. 2015. Vol. 8. P. 1160–1167 / Babaknejad N, et al. The protective roles of zinc and magnesium in cadmium-induced renal toxicity in male wistar rats. Iran J Toxicol. 2015;8:1160-7.

23. Vervaet B.A., D'Haese P.C., Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury // Clin Kidney J. 2017. Vol. 10, № 6. P. 747–758 / Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. Clin Kidney J. 2017;10(6):747-58.

24. Yang H., Shu Y. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity // Int J Mol Sci. 2015. Vol. 16, № 1. P. 1484–1494 / Yang H, Shu Y. Cadmium transporters in the kidney and cadmium-induced nephrotoxicity. Int J Mol Sci. 2015;16(1):1484-94.

Библиографическая ссылка:
Ахполова В.О., Брин В.Б. Современные представления о кинетике и патогенезе токсического воздействия тяжелых металлов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 55–61. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16578.

Bibliographic reference:
Akhpolova VO, Brin VB. Sovremennye predstavleniya o kinetike i patogeneze toksicheskogo vozdeystviya tyazhelykh metallov (obzor literatury) [Actual concepts of heavy metals' kinetics and pathogenesis of toxicity]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:55-61. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16578. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 62–66
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 62–66

УДК: 616-008.3.5 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16573

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ФОТОМЕТРИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ ЛИМФОЦИТОВ

Л.Г. МИШУРА[***], Л.Б. ГАЙКОВАЯ[*], В.А. ДАДАЛИ[*], Г.Г. РОДИОНОВ[**]

[*]ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Пискаревский пр., д. 47, г. Санкт-Петербург, 195067, Россия
[**] ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия
[***]СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Народная ул. д. 21, к. 2, г. Санкт-Петербург, 193079, Россия,
e-mail: doctormlg@mail.ru

Аннотация. Диагностика митохондриальной дисфункции базируется на некоторых универсальных особенностях клинической картины, результатах инструментальных и лабораторных методов исследования. Нарушение функции дыхательной цепи митохондрий является отличительной чертой митохондриальной дисфункции, и определение активности комплексов дыхательной цепи в лимфоцитах крови может быть значимым лабораторным маркером при её диагностике. В данной работе представлены результаты клинико-аналитической валидации фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи митохондрий в лимфоцитах крови. Установлены аналитические характеристики данных методов: предел обнаружения для комплекса *I* составил 0,38 МЕ/г белка, для *I-III* – 0,3 МЕ/г белка, для *II-III* – 0,3 МЕ/г белка, для *IV* – 0,32 МЕ/г; линейность для комплекса *I* – 0-11,7 МЕ/г белка; для комплекса *I-III* – 0-8,7 МЕ/г белка; для комплекса *II-III* – 0-7,1 МЕ/г белка; для комплекса *IV* – 0-10 МЕ/г белка. Анализ сходимости и воспроизводимости результатов показал надежность методов (внутрисерийный и общий *CV*, полученный методом дубликатов не превышал условный порог 5%). Таким образом, аналитические характеристики вышеперечисленных фотометрических методов соответствуют требованиям ГОСТ-Р-ИСО-11843-2-2007 и могут быть рекомендованы для использования в клинико-диагностических лабораториях. На полученные референтные интервалы активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов крови у людей старше 60 лет (комплекс *I* 5,67-8,65; комплекс *I-III*, 1,73-3,68; комплекс *II-III* 5,88-8,89; комплекс *IV* 4,25-7.17 МЕ/г белка) можно ориентироваться при оценке митохондриальной дисфункции у пациентов.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, дыхательная цепь, лимфоциты.

ANALITICAL CHARACTERISTICS FOR SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN COMPLEX ENZYME ACTIVITIES IN LYMPHOCYTES

L.G. MISHURA [***], L.B. GAYKOVA[*], V.A. DADALI[*], G.G. RODIONOV[**]

[*] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47, Piskarevskiy pr., St. Petersburg, 195067, Russia
[**] "The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine"The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, 4/2 Akademika Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia
[***] St. Petersburg state budgetary institution of health "Hospital for veterans of wars",
21, bild. 2, Narodnaya Str., St. Petersburg, 193079, Russia, e-mail: doctormlg@mail.ru

Abstract. Diagnosis of mitochondrial dysfunction is based on some clinical symptoms and instrumental and laboratory research methods of diagnosis. Because mitochondrial disorders are likely to affect respiratory chain enzyme activity, assay of this activity in lymphocytes facilitates the diagnosis of these disorders. Mitochondrial respiratory chain enzyme activities were determined by spectrophotometric enzyme assay. The detection limit was for the complex *I* – 0.38 IU/g of protein, for the complex *I-III* – 0,3 IU/g protein, for the complex *II-III* – 0,3 IU/g protein, for the complex IV - 0.32 IU/g. The linearity for the complex I was 0 - 11.7 IU/g protein; for the complex *I-III* – 0 - 8.7 IU/g protein; for the complex *II-III* – 0 -7.1 IU/g protein; for the complex *IV* – 0 - 10 IU/g of protein. *CV* did not exceed 5%. Thus, it was shown that the analytical characteristics of these methods conform to requirements of ISO-11843-2-2007 and can be recommended for use in the diagnostic laboratory. The obtained reference intervals in the activity of complexes of respiratory chain of mitochondria of blood lymphocytes in people older than 60 years: Complex *I* 5.67-8.65; Complex *I-III* 1.73-3.68; Complex *II-III* 5.88-8.89; Complex *IV* 4.25-7.17 IU/g of protein.

Keywords: mitochondrial dysfunction, respiratory chain, lymphocytes.

Введение. В последние годы наблюдается рост исследований, направленных на поиск новых и изучение уже известных лабораторных маркеров *митохондриальной дисфункции* (МД). Основные её принципы рассматриваются в рамках диагностики митохондриальных заболеваний (первичной митохондриальной дисфункции) и базируются на некоторых универсальных особенностях клинической картины заболеваний [4,15], инструментальных (ЭКГ, ЭМГ, КТ, МРТ) [4] и лабораторных методах исследования [3,6,12,15].

Обобщая данные различных исследований и публикаций по лабораторным методам оценки митохондриальной дисфункции [3,4,6,7,12,15] можно предложить следующий алгоритм диагностики:

1) При клиническом подозрении на наличие МД рекомендуется исследовать маркеры из числа рутинных лабораторных тестов – уровень глюкозы в крови, концентрацию гликозилированных белков, лактата, параметры клинического анализа крови (проявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, эозинофилии), кислотно-щелочное равновесие, электролитный и газовый состав крови [3,15]. Однако эти тесты не являются специфичными и не отражают в достаточной мере степень МД, а, следовательно, нуждаются в подтверждающих тестах второго уровня.

2) Для выполнения подтверждающих диагностических тестов второго уровня необходимо наличие хромато-масс-спектрометрического оборудования, с помощью которого можно выявлять снижение концентрации метаболитов, например, CoQ_{10}, карнитина и ацилкарнитина, изменение спектра аминокислот [12] и органических кислот (в первую очередь метаболитов цикла Кребса) в сыворотке крови. Определение карнитина и ацилкарнитина, ацилглицинов и кетоновых тел в моче также имеет существенное значение [15]. Однако даже эти тесты не позволяют точно локализовать и охарактеризовать степень выраженности развивающейся МД и не все клинико-диагностические лаборатории снабжены таким оборудованием.

3) У пациентов с четкими фенотипами МД может быть исследована мтДНК, выделенная из клеток крови, на носительство конкретных известных мутаций, вызывающих эти заболевания. При выявлении искомой мутации в лимфоцитах крови диагноз можно считать подтверждённым. В случае отсутствия выявляемых мутаций в лимфоцитах крови следующим шагом в обследовании больного является проведение биопсии скелетной мышцы. Данные исследования также выполняются в специализированных молекулярно-генетических лабораториях.

4) Исследование мышечных биоптатов включает микроскопическое исследование (гистология, гистохимия и электронная микроскопия), энзимологический и иммунохимический анализ (изучение характеристик компонентов дыхательной цепи миоцитов), молекулярно-генетический анализ [4]. При отсутствии известных мутаций мтДНК в мышечной ткани следующим этапом является развернутый молекулярно-генетический анализ – секвенирование всей цепи мтДНК (или кандидатных генов ядерной ДНК) с целью выявления нового варианта мутации. Считается возможным использовать для этих целей лимфоциты крови.

Нарушение процесса окислительного фосфорилирования при МД является одной из ключевых причин метаболических нарушений, лежащих в основе МД, которая может быть определена лабораторными методами [4,7]. Одним из наиболее информативных лабораторных маркеров МД является определение активности комплексов дыхательной цепи митохондрий. По данным [11,12] методы определения активности комплексов дыхательной цепи клеток как в сочетании с молекулярно-генетическими методами, так и без таковых обладают высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике МД [6,7].

Наиболее распространенными способами получения биоматериала для лабораторной диагностики МД являются биопсия, выделение клеток периферической крови и культивирование фибробластов из биологических образцов пациента [1,4]. Эти методы используются для идентификации митохондриальных дефектов и позволяют работать без выделения непосредственно митохондрий. Их недостатками является то, что полиморфноядерные лейкоциты не имеют большого количества митохондрий, биопсия, как правило, инвазивна и болезненна, а в случае фибробластов культивирование клеток может изменить их биоэнергетику. Лимфоциты, моноциты и тромбоциты периферической крови лишены этих недостатков и могут быть использованы в качестве исследуемого материала для определения митохондриальной дисфункцией при широком диапазоне патологических состояний. Были проведены исследования крови пациентов с сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми и нейродегенеративными заболеваниями, сепсисом, которые показали значительные дефекты функции митохондрий в лимфоцитах и тромбоцитах, подтверждающие их возможность использования для мониторинга процесса заболевания и терапевтического воздействия [1].

Среди лабораторных методов функциональной оценки митохондриальной активности лимфоцитов крови можно выделить два основных технологических подхода: цитохимический и биохимический. Методом цитохимии определяется активность *сукцинатдегидрогеназы* (СДГ), *глицерофосфатдегидрогеназы* (ГФДГ), *глутаматдегидрогеназы* (ГДГ) и *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) [14]. Преимуществом цитохимического метода является возможность исследования с отсроченным проведением подсчёта гранул формазана и автоматизацией процесса. Однако ограниченный спектр исследуемых параметров (только СДГ является компонентом цепи передачи электронов митохондрий) и выражение результата в относительных единицах, соответствующих среднему числу гранул формазана, снижает эффективность такого подхода. Биохимические методы можно разделить на два дополняющих друг друга варианта: определение поглощения кислорода в аналитической среде и фотометрическое определение активности ферментных комплексов дыхательной цепи и других компонентов метаболизма. Биохимический анализ [5,8] позволяет в полной мере использовать все доступные аналитические ресурсы клинико-диагностической лаборатории.

Для рационального использования фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи в лабораторной практике необходимы данные об аналитической надежности методов и референтных интервалах. Такие данные в доступной для нас литературе отсутствуют.

Цель работы – исследовать аналитические характеристики фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов крови человека и рассчитать их референтные интервалы.

Материалы и методы исследования. Обследованы 120 практически здоровых человек разных возрастных групп. Первую группу составили 40 человек в возрасте 25-44 лет (Группа 1) (22 мужчин (62,5%) и 18 женщин (37,5%)); вторую группу – 80 человек в

возрасте 60-74 лет (Группа 2) (28 мужчин (35%) и 52 женщины (65%)), из числа лиц, проходивших ежегодные медицинские осмотры в амбулаторно-консультативном отделении СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» в 2013-17 гг. Из исследования были исключены пациенты с хроническими интоксикациями, индексом массы тела <18 и >35, а также с наличием диагностически значимых отклонений результатов рутинных лабораторных тестов от референтных значений.

Кровь брали в стандартные вакуумные пробирки с ЭДТА. Лимфоциты крови выделяли с использованием *Lymphoprep™ Tube* по прилагаемой методике. Полученные клетки ресуспензировали в изотоническом (0,154 М *NaCl*) фосфатном буфере (*pH*=7,4) и гомогенизировали (гомогенизатор *CAT X-120*, Германия) (импульсно в течение 1 минуты 3500 об./мин. +2 C^o в присутствии апротинина). В гомогенате лимфоцитов крови человека определяли активность *I-IV* комплексов дыхательной цепи (на биохимическом анализаторе *KONE Specific Basic*) [9], *супероксиддисмутазы* (СОД) и каталазы (на спектрофотометре *Spekord M40* [13]. Пересчет коэффициента молярной экстинции выполняли по стандартам с известной концентрацией цитохрома *C*, измеренной на спектрофотометре *Spekord M40*. Концентрацию лактата и активность *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) в гомогенате лимфоцитов определяли с использованием автоматического биохимического анализатора *Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics)* или *AU480 (Beckman Coulter)*. Полученные результаты соотносили с концентрацией белка, определяемой методом Лоури и с красителем пирогаллоловым красным.

Оценку аналитических характеристик фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи определяли согласно ГОСТ-Р-ИСО-11843-2-2007. Определяли диапазон линейности, аналитическую чувствительность, коэффициент чувствительности, нижний предел чувствительности, сходимость и воспроизводимость.

Референтные интервалы рассчитывали робастным методом согласно рекомендациям *CLSI C28-A3c* [2]. 95% референтный интервал по выборке референтных субъектов может быть определен как:

$$T_{bi} \pm t_{n-1}^{0.025}\sqrt{S_{bi}^2(205{,}6) + S_r^2(3{,}7)}$$

где: T_{bi} – расчётное центральное значение выборки, $t_{n-1}^{0.025}$– верхняя 2,5-я перцентиль *t* Студента с (*n*-1) степенями свободы, и *n* – объем выборки, S_{bi} [205,6] показатель распространения с постоянной 205.6, S_r [3,7] показатель вариабельности T_{bi}.

Полученные данные обрабатывали с использованием статистической программы *PASW Statistics 20* и *Microsoft Excel*.

Результаты и их обсуждение. Для определения активности ферментов – НАДН-цитохром *C*-оксидоредуктазы (комплекс *I-III*) (*EC* 1.6.2.1); сукцинат-цитохром *C*-оксидоредуктазы (комплекс *II-III*) (*EC* 1.3.2.2); цитохром *C* оксидазы (комплекс *IV*) (*EC 1.9.3.1*) с использованием анализатора *KONE (Specific Basic)* был рассчитан новый коэффициент экстинции для интерференционного светофильтра 546 нм (полоса пропускания 10 нм) – 18,5 $М^{-1}\times см^{-1}$ (по данным литературы 19,1 $М^{-1}\times см^{-1}$).

Экспериментально было установлено, что при концентрации белка в гомогенате лимфоцитов в диапазоне 3-5 г/л химические реакции в реакционной кювете при определении активности указанных выше ферментов идут оптимально. Линейность сохранялась на всём изученном диапазоне активности ферментов, и составила для комплекса *I* – 0-11,7 МЕ/г белка (коэффициент детерминации R^2 0,956); комплекса *I-III* – 0-8,7 МЕ/г белка (R^2 1); комплекса *II-III* – 0-7,1 МЕ/г белка (R^2 0,999); комплекса IV – 0-12 МЕ/г белка (R^2 0,999). Сходимость и воспроизводимость результатов находилась на должном уровне (внутрисерийный и общий *CV*, полученный методом дубликатов, не превышал условный порог 5%). Воспроизводимость при различных уровнях активности ферментов составила:

– для комплекса *I* при средней активности 1,4 МЕ/г внутри серии *CV* 2,8%, общая 3,14%; при активности 4,5 МЕ/г внутри серии *CV* 2,43%, общая 3,18%; при 9,1 МЕ/г внутри серии *CV* 2,81%, общая 3,84%;

– для комплекса *I-III* при средней активности 1,8 МЕ/г внутри серии *CV* 2,95%, общая 3,56%; при активности 4,6 МЕ/г внутри серии *CV* 2,37%, общая 3,63%;

– для комплекса *II-III* при активности 1,7 МЕ/г внутри серии *CV* 1,93%, общая 4,23%; при активности 3,7 МЕ/г внутри серии *CV* 2,58%, общая 3,22%; при активности 7,3 МЕ/г внутри серии *CV* 2,84%, общая 3,35%;

– для комплекса *IV* при активности 1,8 МЕ/г внутри серии *CV* 2,55%, общая 4,16%; при активности 4,5 МЕ/г внутри серии *CV* 2,87%, общая 3,98%; при активности 9,3 МЕ/г внутри серии *CV* 2,63%, общая 3,8%;

Предел обнаружения данных методов составил для комплексов: *I* – 0,38 МЕ/г белка, *I-III* – 0,3 МЕ/г белка, *II-III* – 0,3 МЕ/г белка, *IV* – 0,32 МЕ/г.

Референтные интервалы активности комплексов дыхательной цепи, ЛДГ, СОД, каталазы и лактата митохондрий лимфоцитов крови у лиц разных возрастных групп. Сопоставление значений активности по гендерному признаку для комплексов дыхательной цепи (I -IV) не показало статистически достоверных отличий. Однако по возрастному критерию было выявлено статистически значимое различие для людей в возрасте 25-44 лет и 60-74 лет (табл. 1).

При анализе полученных данных выявлены достоверные изменения в активности комлексов дыхательной цепи у лиц разных возрастных категорий, кроме концентрации лактата, СОД и каталазы. У лиц старше 60 лет активность комплексов *I*, *II-III* достоверно выше, а комплексов *I-III*, *IV* ниже, по сравнению с лицами от 25 до 44 лет.

Таблица 1

Уровень активности комплексов дыхательной цепи митохондрий, ферментов и лактата в лимфоцитах у людей разных возрастых группт *Md* [*Q25-75*]

Параметр, единицы измерения	Группа 1 25-44 лет (*n*=40)	Группа 2 60-74 лет (*n*=80)	Уровень значимости, *p*
Комплекс *I*, МЕ/г белка	5,41 [4,51-6,34]	6,72 [5,85-7,35]	<0,001
Комплекс *I-III*, МЕ/г белка	4,77 [4,13-5,47]	2,33 [1,73-2,81]	<0,001
Комплекс *II-III*, МЕ/г белка	5,61 [4,09-6,13]	6,74 [6,09-7,61]	<0,001
Комплекс *IV*, МЕ/г белка	7,96 [7,3-8,73]	5,21 [4,50-5,93]	<0,001
ЛДГ, МЕ/г белка	259,68 [229,51-288,81]	348.77 [294.95-412,56]	<0,001
Лактат, ммоль/г белка	0,16 [0,10-0,22]	0,20 [0,13-0,26]	0,323
СОД, Е/г белка	16,34 [12,20-20,95]	18,03 [14,60-22,61]	0,361
Каталаза, Е/г белка	22,33 [12,84-28,11]	26,27 [19,86-31,22]	0,107

Референтные интервалы активности комплексов дыхательной цепи, СОД, каталазы и концентрации лактата в лимфоцитах крови контрольной группы различного возраста приведены в табл. 2.

Таблица 2

95% референтный интервал активности комплексов дыхательной цепи, СОД, каталазы и концентрации лактата в лимфоцитах крови контрольной группы различного возраста (Робастный метод) по выборке (*n*)

Параметр, единицы измерения	Группа 1 25-44 лет (*n*=40)	Группа 2 60-74 лет (*n*=80)
Комплекс *I*, МЕ/г белка	4,05-8,09*	5,67-8,65
Комплекс *I-III*, МЕ/г белка	3.70-6,67*	1,73-3,68
Комплекс *II-III*, МЕ/г белка	4,42-7,53*	5,88-8,89
Комплекс *IV*, МЕ/г белка	6.97-9.83*	4,25-7.17
ЛДГ, МЕ/г белка	210,55-337,55*	237,01-557,10
Лактат, ммоль/г белка	0,09-0,38	
СОД, Е/г белка	12,25-28,10	
Каталаза, Е/г белка	17,88-41,72	

Примечание: * – исследование выполнено на 40 пациентах

По выборке в 1-й группе (25-44 лет) для комплекса *I* сдвиг от медианного значения выборки в сравнении с 2-й группой (60-74 лет) составил – 19% (p<0,001); для комплексов *I-III* +91% (p<0,001); *II-III* – 17% (p<0,001); *IV* +53% (p <<0,001). Активность ЛДГ у лиц 1-й группы была ниже на 26% (p<0,001).

Таким образом, фотометрическими методами были выявлены различия в активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов крови и установлены референтные интервалы активности этих комплексов у разных возрастных групп (табл. 1 и 2). Полученные результаты позволяют судить о наличии возрастной МД у людей более старшего возраста и, в целом, согласуются с другими результатами исследований возрастоопосредованной митохондриальной дисфункции [10,11].

Выводы:

1. Установлены аналитические характеристики фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов: предел обнаружения для комплексов составил: *I* – 0,38 МЕ/г белка, *I-III* – 0,3 МЕ/г белка, *II-III* – 0,3 МЕ/г белка, *IV* – 0,32 МЕ/г; диапазон линейности для комплекса *I* – 0-11,7 МЕ/г белка; комплекса *I-III* – 0-8,7 МЕ/г белка; комплекса *II-III* – 0-7,1 МЕ/г белка; комплекса *IV* – 0-12 МЕ/г белка; аналитическая вариация в ходе оценки сходимости и воспроизводимости результатов составила <5%, что свидетельствует о надежности методов.

2. Референтные интервалы активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов у людей пожилого возраста следует принимать для комплекса *I* – 5,67-8,65 МЕ/г белка; для комплекса *I-III* – 1,73-3,68 МЕ/г белка; для комплекса *II-III* – 5,88-8,89 МЕ/г белка; для комплекса *IV* – 4,25-7,17 МЕ/г белка.

Заключение. Таким образом, аналитические характеристики фотометрических методов оценки активности комплексов дыхательной цепи лимфоцитов свидетельствуют о их надежности, и возможности использования в клинико-диагностических лабораториях. Оценка активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов крови с помощью фотометрических методов позволит улучшить диагностику, прогнозировать осложнения, оценивать тяжесть состояния и эффективность проводимой терапии заболеваний, ассоциированных с митохондриальной дисфункцией.

Литература / References

1. Бронников Г.Е., Кулагина Т.П., Ариповский А.В. Добавка дигидрокверцетина в пищу старым мышам приводит к восстановлению активности митохондриальных ферментов скелетной мускулатуры // Биологические мембраны. 2009. Т. 26, № 5. С. 387–393 / Bronnikov GE, Kulagina TP, Aripovskiy AV. Dobavka digidrokvertsetina v pishchu starym mysham privodit k vosstanovleniyu aktivnosti mitokhondrial'nykh fermentov skeletnoy muskulatury [The addition of dihydroquercetin to the food of old mice leads to the restoration of the activity of mitochondrial enzymes of skeletal muscle]. Biologicheskie membrany. 2009;26(5):387-93. Russian.

2. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С., Моисеева О.М., Гаврилюк Н.Д., Иртюга О.Б. Метаболические и белковые маркеры дисфункции митохондрий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 7. С. 35–41 / Zhloba AA, Subbotina TF, Alekseevskaya ES, Moiseeva OM, Gavrilyuk ND, Irtyuga OB. Metabolicheskie i belkovye markery disfunktsii mitokhondriy u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami [Metabolic and protein markers of mitochondrial dysfunction in patients with cardiovascular diseases]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2015;60(7):35-41. Russian.

3. Путилина Ф.Е., Ещенко Н.Д., Галкина О.В., Диже Г.П., Красовская И.Е., Прокопенко В.М. Практикум по свободнорадикальному окислению: Учеб.-метод. пособие; Под ред. Н.Д. Ещенко. СПб: С.-Петерб. гос. ун-т, 2006. 108 с. / Putilina FE, Eshchenko ND, Galkina OV, Dizhe GP,

Krasovskaya IE, Prokopenko VM. Praktikum po svobodnoradikal'nomu okisleniyu: Ucheb.-metod. posobie; Pod red. ND Eshchenko [Workshop on free radical oxidation: Educational and methodological guide; edited by N. Yashchenko]. SPb: S.-Peterb. gos. un-t; 2006. Russian.

4. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. М.: ИД "Медпрактика-М", 2009. 28 с. / Sukhorukov VS. Energodefitsitnyy diatez u detey [Energy-deficient diathesis in children]. Moscow: ID "Medpraktika-M"; 2009. Russian.

5. Сухоруков В.С. Проблемы диагностики митохондриальной недостаточности // Клинико-лабораторный консилиум. 2012. № 2. С. 41–48 / Sukhorukov VS. Problemy diagnostiki mitokhondrial'noy nedostatochnosti [Problems of diagnosis of mitochondrial insufficiency]. Kliniko-laboratornyy konsilium. 2012;2:41-8. Russian.

6. Chacko B.K., Kramer P.A., Ravi S. Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood // Lab Invest. 2013. Vol. 93, № 6. C. 690–700 / Chacko BK, Kramer PA, Ravi S. Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. Lab Invest. 2013;93(6):690-700.

7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Clinical and Laboratory Standards Institute : Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010. 72 p. / Clinical and Laboratory Standards Institute. Clinical and Laboratory Standards Institute : Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

8. Finsterer J., Frank M. Haematological abnormalities in mitochondrial disorders // Singapore Med J. 2015. Vol. 56, № 7. P. 412–419 / Finsterer J, Frank M. Haematological abnormalities in mitochondrial disorders. Singapore Med J. 2015;56(7):412-9.

9. Khan N.A., Govindaraj P., Meena A.K. Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment // Indian J Med Res. 2015. Vol. 141, № 1. P. 13–26 / Khan NA, Govindaraj P, Meena AK. Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment. Indian J Med Res. 2015;141(1):13-26.

10. Ma L., Dong J.X., Wu C. Spectroscopic, Polarographic, and Microcalorimetric Studies on Mitochondrial Dysfunction Induced by Ethanol // Membr Biol. 2017. Vol. 250, № 2. P. 195–204 / Ma L, Dong JX, Wu C. Spectroscopic, Polarographic, and Microcalorimetric Studies on Mitochondrial Dysfunction Induced by Ethanol. Membr Biol. 2017;250(2):195-204.

11. Ma Y.Y., Wu T.F., Liu Y.P. Clinical, biochemical and genetic analysis of the mitochondrial disorders presenting with cardiac damage // Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2013. Vol. 51, № 12. P. 909–914 / Ma YY, Wu TF, Liu YP. Clinical, biochemical and genetic analysis of the mitochondrial disorders presenting with cardiac damage. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2013;51(12):909-14.

12. Pyle A., Nightingale H.J., Griffin H. Respiratory chain deficiency in nonmitochondrial disease // Neurol Genet. 2015. Vol. 1, № 1. P. e6 / Pyle A, Nightingale HJ, Griffin H. Respiratory chain deficiency in nonmitochondrial disease. Neurol Genet. 2015;1(1):e6.

13. Rodenburg R.J., Schoonderwoerd G.C., Tiranti V. A multi-center comparison of diagnostic methods for the biochemical evaluation of suspected mitochondrial disorders // Mitochondrion. 2013. Vol. 13, № 1. P. 36–43 / Rodenburg RJ, Schoonderwoerd GC, Tiranti V. A multi-center comparison of diagnostic methods for the biochemical evaluation of suspected mitochondrial disorders. Mitochondrion. 2013;13(1):36-43.

14. Shinde S., Pasupathy K. Respiratory-chain enzyme activities in isolated mitochondria of lymphocytes from patients with Parkinson's disease: preliminary study // Neurol India. 2006. Vol. 54, № 4. P. 390–393 / Shinde S, Pasupathy K. Respiratory-chain enzyme activities in isolated mitochondria of lymphocytes from patients with Parkinson's disease: preliminary study. Neurol India. 2006;54(4):390-3.

15. Tatarkova Z., Kuka S., Racay P. Effects of aging on activities of mitochondrial electron transport chain complexes and oxidative damage in rat heart // Physiol Res. 2011. Vol. 60, № 2. P. 281–289 / Tatarkova Z, Kuka S, Racay P. Effects of aging on activities of mitochondrial electron transport chain complexes and oxidative damage in rat heart. Physiol Res. 2011;60(2):281-9.

Библиографическая ссылка:
Мишура Л.Г., Гайковая Л.Б., Дадали В.А., Родионов Г.Г. Аналитические характеристики фотометрических методов определения активности комплексов дыхательной цепи митохондрий лимфоцитов // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 62–66. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16573.

Bibliographic reference:
Mishura LG, Gaykovaya LB, Dadali VA, Rodionov GG. Analiticheskie kharakteristiki fotometricheskikh metodov opredeleniya aktivnosti kompleksov dykhatel'noy tsepi mitokhondriy limfotsitov [Analitical characteristics for spectrophotometric analysis of mitochondrial respiratory chain complex enzyme activities in lymphocytes]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:62-66. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16573. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 67–70

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 67–70

УДК: 61 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ОРГАНИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА КОРЫ ДУБА ОБЫКНОВЕННОГО (ЧЕРЕШЧАТОГО) (*QUERCUS ROBUR L, СЕМЕЙСТВО БУКОВЫЕ – FAGACCAC*) (Сообщение II – толуольный экстракт)

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

[*] ООО «Террапроминвест», ул. Перекопская, д. 5б, г. Тула, 300045, Россия
[**]ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия
[***] ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ул. Опарина, д. 4, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация. В сообщении II приведены результаты подробного исследования толуольного экстракта, полученного после исчерпывающей экстракции коры дуба обыкновенного (черешчатого) н-гексаном. Хромато-масс-спектрометрией в составе толуольного экстракта идентифицировано 90 индивидуальных соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. Основной группой соединений изученного экстракта являются стерины, составляющие – 50,07 (масс. % от экстракта), среди которых доминируют *Fridelan-3-one; Cholesta-3,5-dien-7-one, 9,19- Cyclolanostan-3-ol, acetat*. Весьма значительна доля углеводородов 29,50 (масс. % от экстракта), при преобладании в их составе алкинов типа: *7-octadecyn, 2-methyl, 9-ecosyn, 1-Octyn;*. а также циклоалканов, бициклических структур, декалина и тетралина, составляющих 77,09 (масс. % от суммы углеводородов); достаточно велика доля *н-* и изоалканов, аренов. Последние представлены различными алкилзамещенными бензола. Следующими по количественному содержанию в экстракте являются сложные эфиры (9.01); спирты (6.58) (масс. % от экстракта). На альдегиды, фенолы, карбоновые кислоты приходится соответственно: 0,45; 0,75; и 2,65 (масс. % от экстракта); свободные кетоны, гликозиды, производные фурана не обнаружены; пиран представлен соединением *6,7-Dimethyl-3,5,8,8a-tetrahydro-1H-2-benzopyran*. С учётом данных структурно-группового состава толуольного экстракта, структуры неидентифицированных стеринов, углеводородов, сложных эфиров, спиртов, можно делать вывод, что его фармакологическая деятельность будет определяться именно перечисленными группами соединений.

Ключевые слова: толуольный экстракт, кора дуба, масс-спектрометрия.

CHEMICAL COMPOSITION OF ORGANIC SUBSTANCE OF COMMON OAK BARK (QUERCUS ROBUR L, FAMILY– FAGACCEAE) (Report II – toluene 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, 300012, Russia
[***] FSBI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Oparin Str., 4, Moscow, Russia

Abstract. This report II is devoted to the results of a detailed study of the toluene extract, which was obtained after exhaustive extraction of the bark of common oak (petiole) by n-hexane. In the toluene extract, 90 individual compounds were identified by chromatography-mass spectrometry. We identified quantitative content. The mass spectra and structural formulas were obtained; the structural-group composition of the extract was calculated. The main group of compounds of the studied extract are sterols, constituting 50.07 (mass% of the extract), among which *Fridelan-3-one; Cholesta-3,5-dien-7-one, 9,19- Cyclolanostan-3-ol, acetat* dominate. A very significant proportion of hydrocarbons is 29.50 (mass % of the extract), with the prevalence of alkynes of the type in their composition: *7-octadecyn, 2-methyl, 9-ecosyn, 1-Octyn;* as well as cycloalkanes, bicyclic structures, decalin and tetralin, constituting 77.09 (wt. % of the total hydrocarbons). The proportion of n- and isoalkanes, arenas is quite large. The latter are represented by various alkyl substituted benzene. The following quantitative content in the extract are esters (9.01); alcohols (6.58) (wt. % of the extract). The aldehydes, phenols, carboxylic acids are respectively: 0.45; 0.75; and 2.65 (wt. % of extract). Free ketones, glycosides, furan derivatives were not found. The pyran is represented by the compound *6,7-Dimethyl-3,5,8,8a-tetrahydro-1H-2-benzopyran*. Taking into account the data of the structural-group composition of the toluene extract, the structure of unidentified sterols, hydrocarbons, esters, alcohols, we conclude that its pharmacological activity will be determined precisely by the listed groups of compounds.

Keywords: toluene extract, oak bark, mass spectrometry.

Цель исследования – установить особенности химического состава органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого) путем выявления новых соединений, отсутствующих в литературе по фитотерапии, с использованием хромато-масс-спектрометрии; определить направление фармакологического действия толуольного экстракта в соответствии с данными его структурно-группового состава, а также, с учетом особенностей структуры соединений.

Материалы и методы исследования. Характеристика исходного лекарственного сырья, его химический состав и фармакологические действия приведены в [1-9]. Высушенное сырье, предварительно разрезанное на мелкие кусочки, размалывают до порошка в фарфоровой лабораторной мельнице, который затем подвергли исчерпывающей экс-

тракции н-гексаном при его температуре кипения. По окончанию данной операции твёрдый остаток высушили до постоянной массы в вакуумном сушильном шкафу, после чего была выполнена экстракция толуолом при его температуре кипения. Экстракцию закончили при достижении коэффициента преломления толуола, равного его исходному значению, после чего в вакуумном роторном испарителе экстрагент был отогнан с получением тёмно-зелёного маслянистого продукта.

Химический состав толуольного экстракта исследовался 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* (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 ℃, 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 ℃, соответственно, *электронная ионизация* (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма толуольного экстракта коры дуба обыкновенного (черешчатого) дана на рис.

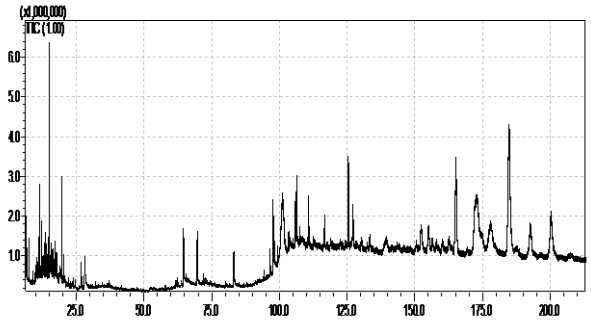


Рис. Хроматограмма

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

Как и в случае н-гексанового экстракта коры дуба обыкновенного, в толуольном экстракте доминирует стерины, причём те же по структуре: *Fridelan-3-one* (39.90)*; Cholesta-3,5-dien-7-one* (18.61); *Humulan-1.6-dien-3-ol* (16.44) (масс. % от стеринов), общее содержание которых 50,07 (масс. % от экстракта). Также обнаружено наличие: *9,19- Cyclolanostan-3-ol, acetat* (3.8); *dL-α-Tocopherol, Chorest-5-en-3-ol*, (3.β)-*carbonochoridat, Chorest-4.6-dien-3-ol, (3.β)*.

Таблица

Список соединений

1	6.605	0,49	*o-Xylene*
2	6.636	0,42	*Ethylbenzene*
3	7.419	0,43	*o-Xylene*
4	7.652	0,07	*Octane, 2,5,6-trimethyl-*
5	8.912	0,08	*Octane, 2,3,7-trimethyl-*
6	9.703	0,07	*Decane, 1-chloro-*
7	9.869	0,03	*Cyclooctane, 1,4-dimethyl-, trans-*
8	9.990	0,21	*4,8-Diaza-2,9-dibenzoyl-5,6-diphenyl-2,8-decadienedioic acid diethyl ester*
9	10.121	0,11	*Propanoic acid, 2,2-dimethyl-, heptyl ester*
10	10.355	0,13	*Heptane, 5-ethyl-2-methyl-*
11	10.655	0,12	*Benzene, 1-ethyl-2-methyl-*
12	10.854	0,11	*Cyclopentane, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethyl)-*
13	11.015	0,03	*1-Nonylcycloheptane*
14	11.118	0,13	*1-Octyne*
15	11.277	0,45	*Benzene, 1,2,3-trimethyl-*
16	11.465	0,7	*Oxalic acid, isobutyl octyl ester*
17	11.811	0,13	*Ethane, 1-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy-2-phenyl-*
18	12.130	0,07	*7-Norbornyl t-butyl ether*
19	12.262	0,55	*Heptane, 5-ethyl-2-methyl-*
20	12.353	0,08	*Z-7-Decen-1-yl acetate*
21	12.662	0,17	*Vinylcyclohexyl ether*
22	12.764	0,24	*Ethyl octan-2-yl carbonate*
23	12.856	0,1	*Nonane, 5-(1-methylpropyl)-*
24	12.912	0,06	*Cyclohexane, 1,2,3-trimethyl-*
25	13.067	0,07	*Cyclopentane, 1-butyl-2-propyl-*
26	13.228	0,04	*Benzene, 1,4-diethyl-*
27	13.277	0,04	*Isobutyl nonyl carbonate*
28	13.362	0,3	*Benzene, 1-methyl-3-propyl-*
29	13.530	0,4	*Benzene, (9,9-dimethyldecyl)-*
30	13.601	0,39	*6,7-Dimethyl-3,5,8,8a-tetrahydro-1H-2-benzopyran*
31	13.657	0,22	*Oxalic acid, 2-ethylhexyl hexyl ester*
32	13.819	0,23	*Decane, 2-methyl-*
33	13.852	0,3	*Benzene, 1-methyl-4-propyl-*
34	14.033	0,23	*Decane, 3-methyl-*
35	14.256	0,27	*Benzene, 1-ethyl-2,3-dimethyl-*
36	14.353	0,22	*Benzene, 1-ethyl-3,5-dimethyl-*
37	14.570	0,54	*p-Cymene*
38	14.663	0,13	*2-Octene, 2,6-dimethyl-*
39	14.725	0,24	*Cyclopentane, 2-isopropyl-1,3-dimethyl-*
40	14.815	0,14	*Cyclopentaneethanol, .beta.,2,3-trimethyl-*
41	14.945	0,22	*Cyclopropanemethanol, 2,2,3,3-tetramethyl-*
42	15.089	2,29	*Oxalic acid, isobutyl nonyl ester*
43	15.250	0,24	*Benzene, 2-ethyl-1,4-dimethyl-*
44	15.392	0,16	*Cyclopentane, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethenyl)-*
45	15.457	0,13	*2,4,4,6-Tetramethyl-6-phenylheptane*
46	15.624	0,33	*3-Octyne, 2,2,7-trimethyl-*
47	15.677	0,2	*1-Pentanol, 4-methyl-2-propyl-*
48	15.876	0,3	*Benzene, 1,2,4,5-tetramethyl-*
49	16.052	0,22	*1-Undecene, 4-methyl-*
50	16.235	0,18	*Naphthalene, decahydro-2-methyl-*
51	16.370	0,04	*Octane, 2,3,7-trimethyl-*
52	16.446	0,25	*5-Chloropentanoic acid, cyclohexyl ester*
53	16.584	0,11	*Cyclopentane, hexyl-*
54	17.032	0,19	*3-Phenylbut-1-ene*
55	17.202	0,38	*Hexanoyl chloride, 2-ethyl-*
56	17.465	0,43	*Methoxyacetic acid, nonyl ester*
57	17.623	0,12	*Naphthalene, 1,2,3,4-tetrahydro-*
58	17.710	0,27	*Octane, 3-ethyl-2,7-dimethyl-*
59	17.793	0,12	*Benzene, 1-methyl-4-(2-methylpropyl)-*
60	18.006	0,21	*Sulfurous acid, butyl decyl ester*
61	18.839	0,05	*4-Trifluoroacetoxyhexadecane*
62	19.605	1,36	*Tridecane*
63	20.333	0,22	*Octane, 2,3,7-trimethyl-*
64	20.756	0,08	*3-Heptafluorobutyroxytetradecane*
65	26.911	0,32	*Hexadecane*
66	28.106	0,75	*2-Methoxy-4-vinylphenol*
67	64.657	1,06	*n-Hexadecanoic acid*
68	69.664	1,1	*1-Hexadecanol*
69	71.877	0,2	*9,12-Octadecadienoyl chloride, (Z,Z)-*
70	83.210	0,72	*cis-1-Chloro-9-octadecene*
71	94.325	0,2	*Pentadecanal-*

Продолжение таблицы

72	97.703	2,07	*n-Nonadecanol-1*
73	98.258	0,5	*13-Octadecenal, (Z)-*
74	99.410	0,25	*Pentadecanal-*
75	103.466	0,32	*9-Eicosyne*
76	105.960	1,54	*1-Heneicosanol*
77	106.439	1,51	*9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, (E,E,E)-*
78	107.557	0,23	*Cyclopentadecanol*
79	110.819	1,08	*6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-, (all-E)-*
80	116.700	1,11	*Erucic acid*
81	125.460	4,09	*Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-*
82	127.145	2,01	*Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate*
83	133.444	0,74	*dl-.alpha.-Tocopherol*
84	154.983	2,35	*Acetic acid, 3-hydroxy-7-isopropenyl-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl ester*
85	165.171	9,32	*Cholesta-3,5-dien-7-one*
86	173.059	13,14	*7-Octadecyne, 2-methyl-*
87	177.985	5,7	*9,19-Cyclolanostan-3-ol, acetate, (3.beta.)-*
88	184.870	19,98	*Friedelan-3-one*
89	192.693	4,64	*6.beta.Bicyclo[4.3.0]nonane, 5.beta.-iodomethyl-1.beta.-isopropenyl-4.alpha.,5.alpha.-dimethyl-,*
90	200.325	8,23	*Humulane-1,6-dien-3-ol*

Большим разнообразием структур характеризуется фракция углеводородов, содержащая до 47,19 (масс. % от суммы углеводородов) алкинов: *7-Octadecyn, 2-mehtyl, 9-eicosyn, 3-octyn, 2,2,7-trimethyl;* до 3.63 – алкенов: *2-octen, 2,6-dimethyl, 1-undecen, 4-methyl, cis-1-chrloro-9-octadecen;* их присутствие в экстракте, особенно важно, при наличии в нём *dL-α-Tocopherola*, который защищает ненасыщенные жирные кислоты в различных тканях, особенно в печени, от пероксидазного окисления. Токоферол является элементом биохимической защитной антиоксидантной системы, включающей также супероксидисмутазу, глутатион, селен и др. Очевидно, что токоферол принимает косвенное участие в других реакциях, где исходным материалом для фотосинтеза служат ненасыщенные жирные кислоты – продукты биохимического синтеза последних из углеводородов – н- и изоалканов, составляющих – 11,66 (масс. % от углеводородов).

Кроме того, фракция угловодородов обогащена циклоалканами, декалинами, тетралинами (*Naphthalen, decahydro-2-metyl, Naphthalen, 1,2,3,4-tetrahydro, Cyclooctan, 1,4-dimethyl-, tran, 1-Nonycylloheptan, Cyclohexan, 1,2,3-trimetyl, Cyclopentan, 1-butyl-2-propyl, Cyclopentan, hexyl, 6.β.Bicyclo [4.3.0]nonane, 5.β-iodomethyl-1-β-isopropenyl-4.α, 5.α, -dimethyl*); весьма существенно содержание самых различных алкилзамещенных аренов: *o-xylen; n-xylen, Ethylbenzen, 1-ethyl-2-metyl Benzen, 1,2,3-trimetyl Benzen, 2-etyl-, 1,4-dimetyl Benzen; 1,2,3,5-tetramethyl Benzen, 1-metyl-4-(2-metilhyphopyl) Benzen* и др.; присутствует хлор- и иодзамещенные углеводороды.

Сложные эфиры имеют достаточно сложный состав с участием в их образовании свободных хлор-, фторзамещенных, моно- и дикарбоновых жирных кислот (*Propanoic acid, 2,2-dimethyl, peptyl ester, 5-chropentanoic acid, cyclohexyl ester, 4-trifluoroacetoxyhexadecan, 3-Heptaflourobutyroxytetradecan, 9-Octadecenoic acid, 1,2,3-propanetriyl ester, Oxalic acid, isobutyl octyl ester, Oxalic acid, 2-ethylhexyl hexyl ester;* отдельные эфиры образованны серной кислотой: *Sulfurous acid, butyl decyl ester.*

Содержание спиртов в экстракте – 6.58 (масс. % от экстракта), среди которых основная доля приходится на предельные спирты: *1-Hexadecanol, 1-Nonadecanol, 1-Heneicosanol, 1-Pentanol, 4-methyl-2-propyl* – 75 (масс. % от суммы спиртов), остальное: *Cyclopentane ethanol, β-2,3-trimethyl, Cyclopropanemethanol, 2,2,3,3-tetramethyl, Cyclopentadecanol и 6,10,14,18,22-Tetracosapentaen-2-ol, 3-bromo-2,6,10,15,19,23-hexamethyl-(all-E).*

Альдегиды представлены только двумя соединениями: *Pentadecanal и Hexadecanal;* карбоновые кислоты: *Hexadecanoic, Erucic acid, 9,12-Octadecadienoyl Chloid (2.2)* и *Hexanoyl chloride, 2-ethyl*, составляя соответственно – 0,45 и 2,65(масс. % от экстракта); фенолы – *2-Methoxy-4-Vinylphenol*-0,75%. Свободные кетоны, гликозиды, производные фурана и пирана не характерны для толуольного экстракта, за исключением – *6,7-Dimethyl-3,5,8,8a-tetrahydro-1H-2-benzopyrana*.

Перечень соединений, идентифицированных в толуольном экстракте, их количественное содержание и структурная организация молекул указывают на достаточно сложный состав органического вещества коры дуба обыкновенного (черешчатого), а также широкий спектр биохимических реакций, определивших формирование последнего. Кроме того, следует отметить высокую избирательность н-гексана и толуола в процессе экстракции, извлекающие из органического вещества коры дуба строго определенный набор соединений, например, значительную обогащенность экстракта стеринами, углеводородами спиртами, которые, в основном определяют направленность фармакологического действия препаратов: кардиотоническую, адаптогенную, повышение неспецифической резистентности к широкому кругу неблагоприятных воздействий – гипоксии, стрессовым ситуациям, климатическим крайностям, разнообразным токсическим агентам, инфицированию и т.п.; повышение физической и умственной работоспособности, улучшения функции эндокринных желез, стимуляция иммунитета, отхаркивающее, противовоспалительное и т. д.

Выводы:

1. Подробно изучен химический состав толуольного экстракта, полученного после предварительной исчерпывающей экстракции коры дуба обыкновенного (черешчатого) *н*-гексаном, с использованием хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 90 индивидуальных соединений, определить их количественное содержание, получить масс-спектры и структурные формулы.

2. Основу толуольного экстракта характеризует значительные количества стеринов, углеводородов, обогащенных алкинами, алкенами, циклоалкенами, алкиларенами, эфиров предельных моно- и дикарбоновых жирных кислот, сложных по структуре спиртов. Данная группа соединений, в основном, отвечает за направленность и специфичность фармакологического действия изученного экстракта, при этом сле-

дует учитывать важную роль микроэлементов хлора, фтора, входящих в состав отдельных соединений.

Литература / References

1. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. М.: "ОЛМА-ПРЕСС"; СПб.: Издательский дом "Нева", "Валери СПД", 1998. 640 с. / Vinogradova TA, Gazhev BN. Prakticheskaya fitoterapiya [Practical herbal medicine]. Moscow: "OLMA-PRESS"; SPb.: Izdatel'skiy dom "Neva", "Valeri SPD"; 1998. Russian.

2. Кондратьева Е.И., Сутовская Д.В., Гринь Ю.Г., Шмаков В.Г. Роль фитотерапии в оптимизации санаторно-курортного этапа реабилитации больных хроническим тонзиллитом // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9, № 2. С. 58–63 / Kondrat'eva EI, Sutovskaya DV, Grin' YuG, Shmakov VG. Rol' fitoterapii v optimizatsii sanatorno-kurortnogo etapa reabilitatsii bol'nykh khronicheskim tonzillitom [The role of herbal medicine in optimizing the Spa stage of rehabilitation of patients with chronic tonsillitis]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2010;9(2):58-63. Russian.

3. Мухтарова А.Р., Саерова К.В., Гизатова М.В., Иглепова Ю.В., Шамсутдинова А.И. Веществ в водных извлечениях коры дуба исследование влияния режима экстракции на содержание дубильных веществ в водных извлечениях коры дуба. В сборнике: Поколение будущего: Взгляд молодых ученых - 2018 сборник научных статей 7-й Международной молодежной научной конференции: в 4 томах, 2018. С. 38–40 / Mukhtarova AR, Saerova KV, Gizatova MV, Iglepova YuV, Shamsutdinova AI. Veshchestv v vodnykh izvlecheniyakh kory duba issledovanie vliyaniya rezhima ekstraktsii na soderzhanie dubil'nykh veshchestv v vodnykh izvlecheniyakh kory duba. V sbornike: Pokolenie budushchego: Vzglyad molodykh uchenykh - 2018 sbornik nauchnykh statey 7-y Mezhdunarodnoy molodezhnoy nauchnoy konferentsii: v 4 tomakh [Study of the effect of the extraction regime on the content of tannins in water extracts of oak bark. In the collection: Generation of the future: the View of young scientists-2018 collection of scientific articles of the 7th international youth scientific conference: in 4 volumes]; 2018. Russian.

4. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 520 с. / Nikonov GK, Manuylov BM. Osnovy sovremennoy fitoterapii [Basics of modern herbal medicine]. OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2005. Russian.

5. 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 / 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 – Hgeksanovyj 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.

6. Прончeнко Г.Е., Вандышев В.В. Растения – источники лекарств и БАД. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 224 с. / Pronchenko GE, Vandyshev VV. Rasteniya – istochniki lekarstv i BAD. Uchebnoe posobie. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Russian.

7. 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. / Protivoopukholevaya khimioterapiya: rukovodstvo. Pod redaktsiey RT Skila.; Perevod s angliyskogo VS Pokrovskogo; Pod redaktsiey SV Orlova [Antitumor chemotherapy: a guide. Edited by RT Skil.; Translation from English to Pokrovsky; edited By Orlov]. Moscow: "GEOTAR-Media"; 2011. Russian.

8. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М., Кудашкина Н.В., Егорова Е.Г. Способ местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки рта с применением жевательного фитосубстрата. Патент на изобретение RU 2554777 C1, 27.06.2015. Заявка № 2014133429/15 от 13.08.2014 / Chuykin SV, Akmalova GM, Kudashkina NV, Egorova EG. Sposob mestnogo lecheniya krasnogo ploskogo lishaya slizistoy obolochki rta s primeneniem zhevatel'nogo fitosubstrata. Patent na izobretenie RU 2554777 C1, 27.06.2015. Zayavka № 2014133429/15 ot 13.08.2014. Russian

9. Чу Э., Де Вита-младший В. Химиотерапия злокачественных новообразований. Пер. с англ. М.: "Практика", 2009. 445 с. / Chu E, De Vita-mladshiy V. Khimioterapiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Chemotherapy of malignant neoplasms]. Per. s angl. Moscow: "Praktika"; 2009. Russian.

Библиографическая ссылка:
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. №1. С. 67–70. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606.

Bibliographic reference:
Khadartsev AA, Platonov VV, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Dunaev VA, Frankevich VE. Khimicheskiy sostav organicheskogo veshchestva kory duba obyknovennogo (chereshchatogo) (quercus robur L, semeystvo bukovye – fagaccac) (soobshchenie II – toluol'nyy ekstrakt) [Chemical composition of organic substance of common oak bark (quercus robur l, family – fagacceae) (Report II – toluene extract)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:67-70. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16606. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 71–75
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 71–75

УДК: 611.7 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16592

ДЭНС-ФОРЕЗ ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ КОРРЕКЦИИ КОСМЕТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ ЛИЦА

О.Г. ЧУКАЕВА[*], Л.Г. АГАСАРОВ[**], И.А. МИНЕНКО[**]

[*] *Центр красоты и здоровья «Цветущий лотос», ул. Ново-Спортивная, д. 4, корп. 1, г. Одинцово, 143007, Россия*
[**]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России,*
ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: o_akhanova@mail.ru

Аннотация. *Динамическая электронейростимуляции* (ДЭНС) позволяет осуществлять *электрофорез* (ЭФ) – (ДЭНС-ЭФ) питательных и увлажняющих компонентов косметологических препаратов. Известны 2 варианта ДЭНС-ЭФ: 1) с применением специализированного аппарата ДиаДЭНС-Космо, 2) массаж с использованием аппаратов линейки ДЭНС, снабжённых встроенными и выносными электродами. Сравнительная оценка их эффективности выявила очевидные преимущества второго варианта ДЭНС-ЭФ. Достижение улучшения внешнего вида по шкале общего эстетического улучшения при использовании 1 варианта было отмечено у 75 %% пациенток после 5-й процедуры, а при 2 варианте такой же результат отмечался уже после 3-й процедуры. После 3-х процедур по 2-му варианту отмечена статистически достоверная положительная динамика 5-ти аппаратно измеряемых показателей состояния кожи лица: «влажность», «гладкость», «эластичность», «поры» и «морщины». После 5 проведенных процедур по 1 варианту достоверные положительные результаты были получены лишь по показателям «влажность», «гладкость» и «морщины». Преимущества 2-го варианта вероятно обусловлены тем, что он объединяет 3 вида воздействия: динамическая электронейростимуляция, электрофорез и массаж, тогда как 1 вариант включает только два первых из них.

Ключевые слова: медицинская косметология, физиотерапия, динамическая электронейростимуляция.

DENS-FORESIS FOR EMERGENCY CORRECTION OF COSMETIC FACE SKIN DEFECTS

O.G. CHUKAEVA[*], L.G. AGASAROV[**], I.A. MINENKO[**]

[*] *Health and beauty center "Blooming Lotus», Novo-Sportivnaya Str., 4, korp. 1, Odintsovo, 143007, Russia*
[**] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),*
Trubeckaya Str., 8, building 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: o_akhanova@mail.ru

Abstract. Dynamic electroneurostimulation (DENS) is intended for electrophoresis (EF) - (DENS-EF) of nourishing and moisturizing components of cosmetic preparation. There are 2 variants of DENS-EF: 1) using a specialized apparatus Dyadens-Cosmo, 2) massage using devices line DENS, equipped with built - in and remote electrodes. Comparative evaluation of their effectiveness revealed obvious advantages of the second variant of DENS-EF. Achieving an improvement in appearance on the scale of General aesthetic improvement (GAIS) with the use of option 1 was noted in 75 % of patients after the 5th procedure, and with option 2, the same result was noted after the third procedure. After 3 procedures according to the second variant of DENS-EF, a statistically significant positive dynamics of 5 hardware-measured indicators of the skin condition was noted: "moisture", "smoothness", "elasticity", "pores" and "wrinkles". After 5 procedures of the 1 variant, reliable positive results were obtained only in terms of "moisture", "smoothness" and "wrinkles". The advantages of the 2nd option are probably due to the fact that it combines 3 types of exposure: dynamic electroneurostimulation, electrophoresis and massage, while the 1st option includes only the first two of them.

Keywords: medical cosmetology, physiotherapy, dynamic electroneurostimulation (DENS).

Введение. Медицинская косметология – одно из самых быстро развивающихся направлений современного здравоохранения. По данным Американского *Общества Эстетической Пластической Хирургии (ASAPS)* спрос на проведение косметических процедур с 1997 по 2016 г. увеличился более, чем в 8 раз. При этом рост числа пластических операций составил 73%, а нехирургических косметологических процедур – 356%. Среди нехирургических косметологических подходов важная роль отводится комплексному использованию физиотерапевтических методов, в частности различным вариантам электротерапии, в том числе чрескожной электронейростимуляции [4,15,17]. Во избежание развития толерантности к действующему фактору была разработана технология *динамической электронейростимуляции* (ДЭНС). Используемые электрические схемы линейки аппаратов для ДЭНС обеспечивают автоматическое изменение параметров электрических стимулов в зависимости от изменений импеданса находящегося под электродом участка кожи. Ныне технология ДЭНС широко применяется в современной физиотерапевтической практике, в том числе для коррекции косметологических дефектов [2,5,9,14,16,18,22].

Одной из наиболее эффективных процедур является *электрофорез* (ЭФ), который в своём классическом исполнении поводится с использованием гальванического тока. В 2004 г. было запатентовано специальное устройство для *ЭФ* новокаина с использованием *динамической электронейростимуляции* (ДЭНС-ЭФ) [6]. В дальнейшем были разработаны способы и опубликованы положительные результаты применения ДЭНС-ЭФ лечебной грязи при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [1,6-8]. ДЭНС-ЭФ является одним из перспективных, но сравнительно скудно представленным в специальной литературе, физиотерапевтических методов в косметологии [2,9,16,18,22].

Известны 2 варианта использования ДЭНС-ЭФ в косметологической практике: 1) с применением специализированного аппарата ДиаДЭНС-Космо; 2) массаж с использованием аппаратов линейки ДЭНС, снабжённых встроенными и выносными электродами (рис. 1)*.

Использующийся в 1-м варианте аппарат ДиаДЭНС-Космо представляет собой маску, изнутри покрытую токопроводящим слоем, которая соединяется с малогабаритным генератором импульсов, крепящемся на запястье пациента. Под электрод-маску на лицо накладываются пропитанные токопроводящими растворами маски-салфетки трёх видов: 1) «увлажняющая и очищающая» с отбеливающим эффектом, содержит экстракт алоэ; 2) «питательная» с экстрактами икры рыбы веслонос (*Polyodon spathula*), богатой витаминами, аминокислотами и микроэлементами, а также морских водорослей, содержащих натуральный увлажняющий фактор; 3) «антивозраст» — питательно-увлажняющий комплекс экстракта ласточкиного гнезда и арбутина, устраняющая нежелательную пигментацию и имеющиеся, морщины, оказывающая лифтинг-эффект. Во 2-м варианте применяется какой-либо аппарат линейки ДЭНС, снабжённого встроенными электродами, которым осуществляется массаж по наиболее типичным зонам расположения косметологических дефектов. На них предварительно наносятся токопроводящие растворы, гели или кремы, выбор которых осуществляется по усмотрению врача – косметолога исходя из актуальных проблем пациента. Затем в течение 10-15 мин аппаратом ДИАДЭНС в режиме «терапия» с частотой 77 Гц на комфортном энергетическом уровне проводят ДЭНС по массажным линиям лица с акцентом на имеющиеся проблемные зоны лица.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности двух вариантов ДЭНС–ЭФ для коррекции косметических дефектов кожи лица.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены в процессе оказания косметологической помощи 50-ти женщинам в возрастном диапазоне 40-50-ти лет при их информированном согласии. У 90% пациенток поводом обращений служило желание экстренного устранения косметологических дефектов, связанных с теми или иными стрессовыми ситуациями и/или улучшения внешнего вида перед предстоящими личностно значимыми публичными событиями.

Исходно контингент пациенток в случайном порядке был распределён на 2 группы по 25 человек в каждой. В 1-й группе косметологическая помощь осуществлялась с применением 1-го, во 2-й – 2-го варианта ДЭНС–ЭФ. Пациенткам обеих групп процедуры проводились 1 раз в день, в зависимости от результативности на протяжении от 1 до 5 дней, общее количество процедур составило от 1 до 5. Оценка их эффективности осуществлялась с использованием общепринятых в международном сообществе специалистов эстетической медицины методов *Face-Q* и *GAIS*. Шкала *FACE-Q*, включает следующие самооценки пациентов своей внешности: 1 крайне не удовлетворена, 2 не удовлетворена, 3 ни то, ни другое, 4 удовлетворена, 5 весьма удовлетворена. Шкала общего эстетического улучшения (*Global Aesthetic Improvement Scale - GAIS*) содержит 7 баллов: 0 – без изменений, и по 3 градации улучшения (от +1 до +3) или ухудшения (от -1 до -3) внешнего вида [23].

Инструментальные исследования проводили на многофункциональном электронном дерматоскопе *Aramo SG Skin* (регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2013/1253), измеряющем влажность, эластичность, жирность, гладкость, поры, чувствительность, морщины и пигментацию кожи. Программное обеспечение аппарата ранжирует эти параметры и представляет их в условных единицах (рис. 2). Длины радиусов восьмиугольника отражают выраженность косметологических дефектов, а их изменения — эффективность проведенных процедур.

Результаты и их обсуждение. Претензии пациенток к своей внешности обеих групп были однотипными. Наибольшую обеспокоенность у них вызывали морщины на лбу и в области глаз, «мешки» под глазами, носогубные складки и изменения абриса лица. Исходные самооценки по шкале *FACE-Q* были следующими: крайне не удовлетворена – 30, не удовлетворена – 15, ни то, ни другое – 5. Результаты оценок в 1 и 2 группах представлены в табл.

Представление результатов только по 3-м процедурам обусловлено тем, что именно после 3-й процедуры была достигнута видимая эффективность применения 2-го варианта ДЭНС–ЭФ, в результате чего продолжение лечения во 2-й группе по обоюдному решению врача и пациенток прекращалось. При использовании 1 варианта достижение визуального улучшения внешнего вида было отмечено е 75% пациенток после 5-й процедуры. При 2 варианте такой же результат отмечался уже после 3-й процедуры. Ухудшение внешнего вида не отмечалось ни одной пациенткой обеих групп.

Таблица

Распределение числа пациенток по баллам шкалы *GAIS* в 1 и-2 группах

№№ процедур (число пациенток)	Баллы шкалы *GAIS* в 1-й группе			
	0	1	2	3
1 (*n*=25)	18	7	0	0
2 (*n*=25)	12	13	0	0
3 (*n*=25)	8	14	3	0
4 (*n*=22)	3	9	7	3
5 (*n*=20)	0	5	7	8
Баллы шкалы *GAIS* во 2-й группе				
1 (*n*=25)	2	10	8	5
2 (*n*=20)	0	0	5	15
3 (*n*=10)	0	0	2	8

Из представленных данных следует, что эффективность ДЭНС-ЭФ с использованием специализи-

* *Рисунки данной статьи представлены на обложке 2.*

рованного аппарата ДиаДЭНС-Космо уступает таковой при массаже аппаратом линейки ДЭНС со встроенными электродами. Это подтверждается и результатами инструментальных исследований, представленных на рис. 3.

Как видно из рис. 3 первый вариант ДЭНС-ЭФ в результате 3-х процедур обеспечивал лишь некоторое повышение влажности, вероятно за счёт использования масок-салфеток. Динамика прочих показателей состояния кожи была минимальна, либо вообще не регистрировалась. В результате 3-х процедур по 2-му варианту ДЭНС-ЭФ достигались статистически достоверные положительные результаты по всем 5-ти исследованным показателям. В результате 5 проведенных процедур по 1 варианту достоверные положительные результаты были получены лишь по показателям «влажность», «гладкость» и «морщины». Таким образом, 1-й вариант ДЭНС-ЭФ очевидно уступает по своей эффективности 2-му варианту. Это, по-видимому, обусловлено тем, что 1 вариант включает два вида воздействия: чрескожная электронейростимуляция и ЭФ, а во 2-м варианте они дополняются массажем. Наиболее выраженные положительные эффекты в обоих вариантах в виде повышения влажности кожи.

Здоровая кожа содержит 20-30% воды, от уровня увлажнённости зависит как внешний вид (эластичность, упругость, цвет), так и здоровье кожи. Известно, что водный баланс кожи определяется коллоидно-осмотическим и гидростатическим равновесием между дермой, эпидермисом и окружающей средой. Поэтому влажность является одним из наиболее информативных и часто используемых показателей функционального состояния кожи [10,21]. Учитывая тесную связь между водным балансом, рельефом, микроциркуляцией и упругостью кожи, повышение её влажности является одним из ключевых моментов устранения косметических дефектов [3,13,19].

Сведения о количестве процедур аппаратом ДиаДЭНС-Космо, необходимых для достижения выраженного косметологического эффекта противоречивы. Согласно данным [22] выраженное улучшение функционального состояния и внешнего вида кожи достигается после 10 процедур. В рекомендациях в зависимости от возраста предлагаются 3 программы ухода за кожей лица. Для женщин до 30 лет – дважды в неделю с увлажняющей маской и один раз в три месяца шестидневный курс, с чередованием увлажняющей и питательной масок. Женщинам от 30 до 45 лет – дважды в неделю с увлажняющей и питательной масками + интенсивный ежеквартальный курс с чередованием увлажняющей, питательной и антивозрастной масок продолжительностью 12 дней. После 45 лет – дважды в неделю в неделю с увлажняющей и антивозрастной масками + интенсивный ежеквартальный 12-дневный курс со следующим чередованием масок: 1) питательная; 2) увлажняющая; 3) антивозрастная; 4) увлажняющая. Для экспресс-помощи рекомендуется 3-дневный курс с ежедневными утренними и вечерними процедурами. Первый день: утром с масками «Увлажнение и Очищение» с экстрактом алоэ, вечером – с масками «Питание» с экстрактом океанической икры. Второй день: утром – маска «Увлажнение и Очищение» с экстрактом алоэ, вечером – маска «Антивозраст» с экстрактом гнезда ласточки. Третий день: утром – маска «Увлажнение и Очищение» с экстрактом алоэ, вечером – маска «Питание» с экстрактом океанической икры. По данным медицинского центра корпорации «ДЭНАС МС» один курс применения аппарата ДиаДЭНС-Космо позволяет увеличить упругость и подтянутость кожи лица на 41%, улучшить её цвет на 34%, на 22% уменьшить имеющиеся морщины [9].

Сравнение результатов проведенного исследования с литературными данными [9] показывает, что существенное повышение влажности кожи под влиянием 2-го варианта достигается уже после 3-х процедур, тогда как при использовании 1-го варианта хотя и достоверное, но менее выраженное – только после 5-ти. В результате 5 проведенных процедур по 1 варианту достоверные положительные результаты были получены лишь по показателям «влажность», «гладкость» и «морщины», а при 2-м варианте достоверное улучшение было зарегистрировано по всем исследованным показателям в результате 3-х процедур. При этом у 5 из 25 пациенток видимый эффект был достигнут уже в результате 1-й процедуры, а ещё у 10 пациенток после 2-х процедур. Массаж с использованием аппаратов линейки ДЭНС, снабжённых встроенными и выносными электродами, обеспечивает улучшение внешнего состояния и параметров кожи лица у 20, 40 и 100%% пациенток после 1, 2 и 3 процедур соответственно.

Эти результаты отчасти согласуются с данными, свидетельствующими о том, что в неосложненных случаях удаётся добиться выраженного и стойкого эффекта в течение одной процедуры по авторскому методу микрозональной физиотерапии шейно-лицевой области, сочетающему чрескожную эектронейростимуляцию и массаж. При этом средняя эффективность комплексного метода составляла 87%, а раздельное применение его составляющих – 74 и 56 %% соответственно. Более высокая результативность в нашем исследовании обусловлена более совершенной технологии ДЭНС по сравнению с чрескожной электронейростимуляцией, использовавшейся в исследовании [11].

Основой технологии ДЭНС является мониторинг поверхностного импеданса кожи, что обеспечивает автоматическую подстройку формы импульсов в зависимости от изменяющихся в процессе процедуры параметров кожи. Структура импульса ДЭНС состоит из двух фаз. Первая предназначена для управления выходной мощностью стимулятора. Вторая выполняет две функции: стимуляции и одновременно оценки реакции субъекта на проводимую

процедуру. Емкостная составляющая импеданса возрастает при увеличении влажности кожи, что приводит к соответствующему понижению частоты колебаний во второй фазе импульса (рис. 4).

Таким образом, по измерению частоты колебаний во второй фазе импульса стимуляции можно оценивать уровень влажности кожи, что служит дополнительной предпосылкой для дальнейшего внедрения технологии ДЭНС в косметологическую практику.

Заключение. Сравнительная оценка эффективности двух вариантов использования ДЭНС-ЭФ для экстренной коррекции косметологических дефектов в виде применения специализированного аппарата ДиаДЭНС-Космо (1 вариант) и массажа с использованием аппарата линейки ДЭНС, снабжённым встроенными электродами (2 вариант) выявила очевидные преимущества второго варианта ДЭНС-ЭФ. Достижение улучшения внешнего вида по шкале общего эстетического улучшения (*GAIS*) при использовании 1 варианта было отмечено у 75 %% пациенток после 5-й процедуры, а при 2 варианте такой же результат отмечался уже после 3-й процедуры. После 3-х процедур по 2-му варианту отмечена статистически достоверная положительная динамика 5-ти аппаратно измеряемых показателей состояния кожи лица: «влажность», «гладкость», «эластичность», «поры» и «морщины». После 5 проведенных процедур по 1 варианту достоверные положительные результаты были получены лишь по показателям «влажность», «гладкость» и «морщины». В отличие от рекомендаций по экспресс-помощи аппаратом ДиаДЭНС-Космо, требующих 6 процедур, при 2-м варианте ДЭНС-ЭФ достаточно проведения 3 процедур. Преимущества 2-го варианта вероятно обусловлены тем, что он объединяет 3 вида воздействия: ДЭНС, ЭФ и массаж, тогда как 1 вариант включает только два первых из них.

Литература / References

1. Аввакумова Н.П., Воробьев Д.В., Катунина Е.Е., Потапова И.А., Пряхина К.А. Лечение остеохондроза поясничнo-крестцового отдела позвоночника с применением пунктурного ДЭНС-фореза пелоидапрепарата // Известия Самарского научного центра РАН. 2012. Т. 14, №1. С. 2100–2103 / Avvakumova NP, Vorob'ev DV, Katunina EE, Potapova IA, Pryakhina KA. Lechenie osteokhodroza poyasnichno-kresttsovogo otdela pozvonochnika s primeneniem punkturnogo DENS-foreza peloidapreparata [Treatment of degenerative disc disease of the lumbosacral spine with the use of the puncture DANCE of electrophoresis of pelloidoterapiya]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2012;14(1):2100-103. Russian.

2. Базарный В.В., Валамина И.Е., Власов А.А., Исайкин А.М., Мельникова Т.М., Женыспаев К.С. Динамическая электронейростимуляция — новая технология коррекции возрастных и патологических процессов в коже. Восстановительная медицина и реабилитация 2009. Первый научный съезд Российского общества врачей восстановительной медицины. М., 2009. С. 28–29 / Bazarnyy VV, Valamina IE, Vlasov AA, Isaykin AM, Mel'nikova TM, Zhenyspaev KS. Dinamicheskaya elektroneyrostimulyatsiya — novaya tekhnologiya korrektsii vozrastnykh i patologicheskikh protsessov v kozhe. Vosstanovitel'naya meditsina i reabilitatsiya 2009. Pervyy nauchnyy s"ezd Rossiyskogo obshchestva vrachey vosstanovitel'noy meditsiny [Dynamic electroneurostimulation is a new technology for correcting age-related and pathological processes in the skin. Restorative medicine and rehabilitation 2009. First scientific Congress Of the Russian society of doctors of restorative medicine]. Moscow; 2009. Russian.

3. Баринова О.А., Галлямова Ю.А. Морфофункциональное исследование кожи лица женщин // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 6. С. 62–65 / Barinova OA, Gallyamova YuA. Morfofunktsional'noe issledovanie kozhi litsa zhenshchin [Morphofunctional study of women's facial skin]. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2012;6:62-5. Russian.

4. Беловол А.Н., Ткаченко С.Г., Татузян Е.Г. Физиотерапия в косметологии. Учеб. пособие по элективному курсу. Харьков: ХНМУ, 2015. 132 с. / Belovol AN, Tkachenko SG, Tatuzyan EG. Fizioterapiya v kosmetologii. Ucheb. posobie po elektivnomu kursu [Physiotherapy in cosmetology. Studies'. elective course guide]. Khar'kov: KhNMU; 2015. Russian.

5. Василенко А.М., Рявкин С.Ю., Черныш И.М., Гуров А.А. Динамическая электронейростимуляция как вариант персонализированной активационной электротерапии // Вестник восстановительной медицины. 2013. №3. С. 26–30 / Vasilenko AM, Ryavkin SYu, Chernysh IM, Gurov AA. Dinamicheskaya elektroneyrostimulyatsiya kak variant personalizirovannoy aktivatsionnoy elektroterapii [Dynamic electroneurostimulation as a variant of personalized activation electrotherapy]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2013;3:26-30. Russian.

6. Воробьев Д.В. Способ введения лекарственных веществ. Патент РФ № 2290217. Заявка: 09.06.2004, Публикация: 27.12.2006 / Vorob'ev DV; inventors. Sposob vvedeniya lekarstvennykh veshchestv [Method of administration of medicinal substances]. Russian Federation patent RU 2290217; 2006. Russian.

7. Воробьев Д.В. ДЭНС-форез экспериментальное обоснование и клиническое применение нового способа физиотерапии заболеваний опорно-двигательной системы. Самара: «Артель», 2010. 120 с. / Vorob'ev DV. DENS-forez eksperimental'noe obosnovanie i klinicheskoe primenenie novogo sposoba fizioterapii zabolevaniy oporno-dvigatel'noy sistemy [DENS-Forez experimental justification and clinical application of a new method of physiotherapy for diseases of the musculoskeletal system]. Samara: «Artel'»; 2010. Russian.

8. Воробьев Д.В., Гаршина Е.С., Пряхина К.А., Потапова И.А. ДЭНС-форез – инновационный способ рационального использования лечебной грязи в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательной системы // Известия Самарского научного центра РАН. 2010. Т. 12, №1. С. 993–997 / Vorob'ev DV, Garshina ES, Pryakhina KA, Potapova IA. DENS-forez – innovatsionnyy sposob ratsional'nogo ispol'zovaniya lechebnoy gryazi v kompleksnoy terapii zabolevaniy oporno-dvigatel'noy sistemy [DENS-Forez-an innovative method of rational use of therapeutic mud in the complex treatment of diseases of the musculoskeletal system]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN. 2010;12(1):993-7. Russian.

9. Деев А.И. Отечественные технологии динамической электронейростимуляции в косметологии // Аппаратная косметология и физиотерапия. 2012. № 3. С. 54–59 / Deev AI. Otechestvennye tekhnologii dinamicheskoy elektroneyrostimulyatsii v kosmetologii [Domestic technologies of dynamic electrostimulation in cosmetology]. Apparatnaya kosmetologiya i fizioterapiya. 2012;3:54-9. Russian.

10. Золотенкова Г.В., Ткаченко С.Б., Пиголкин Ю.И. Современные неинвазивные методы оценки возрастных изменений кожи // Судебно-медицинская экспертиза. 2015. №1. С. 26–30 / Zolotenkova GV, Tkachenko SB, Pigolkin YuI. Sovremennye neinvazivnye metody otsenki vozrastnykh izmeneniy kozhi [Modern non-invasive methods for evaluating age-related skin changes]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2015;1:26-30. Russian.

11. Караев Р.Н. Восстановительная микрозональная физиотерапия мягких тканей шейно-лицевой области.

Автореф. дисс. к. м. н. М., 1997 / Karaev RN. Vosstanovitel'naya mikrozonal'naya fizioterapiya myagkikh tkaney sheyno-litsevoy oblasti [Restorative microzonal physiotherapy of soft tissues of the cervical-facial area] [dissertation]. Moscow; 1997. Russian.

12. Мейзеров Е.Е., Королева М.В., Чернышев В.В., Малахов В.В., Черныш И.М., Гуров А.А. Исследование параметров скрининг-обследования с применением аппарата ДИАДЭНС // Рефлексотерапия. 2005. №3. С. 28–34 / Meyzerov EE, Koroleva MV, Chernyshev VV, Malakhov VV, Cher-nysh IM, Gurov AA. Issledovanie parametrov skrining-obsledovaniya s primeneniem apparata DIADENS [Investigation of screening parameters using the DIADENS device]. Refleksoterapiya. 2005;3:28-34. Russian.

13. Панченко Д.С., Киргизова О.Ю. Результаты морфофункциональных исследований сухой кожи лица у женщин в разных возрастных группах // Acta biomedica scientifica. 2017. Т. 2, № 4. С. 32–38 / Panchenko DS, Kirgizova OYu. Rezul'taty morfofunktsional'nykh issledovaniy sukhoy kozhi litsa u zhenshchin v raznykh vozrastnykh gruppakh [Results of morphofunctional studies of dry skin in women in different age groups]. Acta biomedica scientifica. 2017;2(4):32-8. Russian.

14. Подгорная О.В., Власов А.А., Рожкова Е.А., Хромов А.Н. Перспективные направления применения динамической электронейростимуляции в комплексном санаторно-курортном лечении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т. 3, № 2. С. 125 / Podgornaya OV, Vlasov AA, Rozhkova EA, Khromov AN. Perspektivnye napravleniya primeneniya dinamicheskoy elektroneyrostimulyatsii v kompleksnom sanatorno-kurortnom lechenii [Promising areas of application of dynamic electroneurostimulation in complex Spa treatment]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2016;3(2):125. Russian.

15. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия в косметологии. Практическое руководство. СПб.: ВМедА, 2002. 354 с. / Ponomarenko GN. Fizioterapiya v kosmetologii. Prakticheskoe rukovodstvo [Physiotherapy in cosmetology. Practical guide]. SPb.: VMedA; 2002. Russian.

16. Разумов А.Н., Василенко А.М., Бобровницкий И.П., Черемхин К.Ю., Черныш И.М., Гуров А.А. Динамическая электронейростимуляция. Учебное пособие. Москва-Екатеринбург, 2008. 138 с. / Razumov AN, Vasilenko AM, Bobrovnitskiy IP, Cheremkhin KYu, Chernysh IM, Gurov AA. Dinamicheskaya elektroneyrostimulyatsiya. Uchebnoe posobie [Dynamic electroneurostimulation. Textbook]. Moscow-Ekaterinburg; 2008. Russian.

17. Разумов А.Н., Орехова Э.М. Современные аспекты применения методов аппаратной физиотерапии в косметологии // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2003. № 1. С. 18–21 / Razumov AN, Orekhova EM. Sovremennye aspekty primeneniya metodov apparatnoy fizioterapii v kosmetologii [Modern aspects of application of methods of physiotherapy in cosmetology]. Eksperimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya. 2003;1:18-21. Russian.

18. Рявкин С.Ю., Власов А.А., Николаева Н.Б., Сафронова А.А., Умникова М.В. Практическое руководство по динамической электронейростимуляции. Екатеринбург: Томас-Пресс, 2011. 151 с. / Ryavkin SYu, Vlasov AA, Nikolaeva NB, Safronova AA, Umnikova MV. Prakticheskoe rukovodstvo po dinamicheskoy elektroneyrostimulyatsii [Practical guide to dynamic electroneurostimulation]. Ekaterinburg: Tomas-Press; 2011. Russian.

19. Тимофеев Г.А. Сухость кожи. Функциональная диагностика. Тактика увлажнения // Косметика и медицина. 2007. № 2. С. 6–12 / Timofeev GA. Sukhost' kozhi. Funktsional'naya diagnostika. Taktika uvlazhneniya [Dry skin. Functional diagnostics. Humidification tactics]. Kosmetika i meditsina. 2007;2:6-12. Russian.

20. Klassen A.F., Cano S.J., Schwitzer J.A., Baker S.B., Carruthers A., Carruthers J., Chapas A., Pusic A.L. Development and Psychometric Validation of the FACE-Q Skin, Lips, and Facial Rhytids Appearance Scales and Adverse Effects Checklists for Cosmetic Procedures // JAMA Dermatol. 2016. Vol. 152, N4. P. 443–451. DOI: 10.1001/jamadermatol / Klassen AF, Cano SJ, Schwitzer JA, Baker SB, Carruthers A, Carruthers J, Chapas A, Pusic AL. Development and Psychometric Validation of the FACE-Q Skin, Lips, and Facial Rhytids Appearance Scales and Adverse Effects Checklists for Cosmetic Procedures. JAMA Dermatol. 2016;152(4):443-51. DOI: 10.1001/jamadermatol.

21. Piche E., Hafner H.M., Hoffmann J., Junger M. FOITS (fast optical in vivo topometry of human skin): new approaches to 3-D surface structures of human skin // Biomed Tech (Berl). 2000. Vol. 45, N11. P. 317–322 / Piche E, Hafner HM, Hoffmann J, Junger M. FOITS (fast optical in vivo topometry of human skin): new approaches to 3-D surface structures of human skin. Biomed Tech (Berl) 2000;45(11):317-22.

22. Vlasov A., Umnikova M., Bazarny V.A. Dynamic elektroneurostimulation is a new correction technology of age and pathological processes in skin // Internationaler medizinischer congress Euromedica: absrsacts. Hannover, 2010. P. 95–96 / Vlasov A, Umnikova M, Bazarny VA. Dynamic elektroneurostimulation is a new correction technology of age and pathological processes in skin. Internationaler medizinischer congress Euromedica: absrsacts. Hannover; 2010.

23. Weinkle S.H., Werschler W.P., Teller C.F., Sykes J.M., Shamban A., Rivkin A., Narurkar V.A., Kaminer M.S., Dayan S., Cohen J.L., Gallagher C.J. Impact of Comprehensive, Minimally Invasive, Multimodal Aesthetic Treatment on Satisfaction With Facial Appearance: The HARMONY Study // Aesthet Surg J. 2018. Vol. 38, N5. P. 540–556. DOI: 10.1093/asj/sjx179 / Weinkle SH, Werschler WP, Teller CF, Sykes JM, Shamban A, Rivkin A, Narurkar VA, Kaminer MS, Dayan S, Cohen JL, Gallagher CJ. Impact of Comprehensive, Minimally Invasive, Multimodal Aesthetic Treatment on Satisfaction With Facial Appearance: The HARMONY Study. Aesthet Surg J. 2018;38(5):540-56. DOI: 10.1093/asj/sjx179.

Библиографическая ссылка:
Чукаева О.Г., Агасаров Л.Г., Миненко Л.Г. ДЭНС-форез для экстренной коррекции косметических дефектов кожи лица // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 71–75. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16592.

Bibliographic reference:
Chukaeva OG, Agasarov LG, Minenko LG. DENS-forez dlya ekstrennoy korrektsii kosmeticheskikh defektov kozhi litsa [DENS-foresis for emergency correction of cosmetic face skin defects]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:71-75. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16592. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 76–80
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 76–80

УДК: 618.16- 616.516-615.849.19 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16616

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ПРОСТОМ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИШАЕ ВУЛЬВЫ (обзор литературы)

Н.И. ЧЕРНОВА*, С.В. МОСКВИН**, Э.А. АРУТЮНЯН*, И.С. ПЕТРОВА*

**ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия*
***ФГБУ ГНЦ Лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА РФ, ул. Студенческая, д. 40, г. Москва, 121165, Россия, тел.: +7 (916) 987-9095, e-mail: 7652612@mail.ru*

Аннотация. В обзоре приведено обоснование оптимальных параметров и выбор методик лазерной терапии для лечения больных простым хроническим лишаем вульвы. Основным методом исследования был системный анализ, который позволяет на основе понимания патогенеза заболевания, механизмов биомодулирующего и терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения, а также особенностей известных методик лазерной терапии обосновать параметры комплексной методики в каждом конкретном случае и при простом хроническом лишае вульвы, в частности. Для эффективного применения лазерной терапии при простом хроническом лишае вульвы необходимо сочетать метод системного (общего) воздействия – надвенное (неинвазивное) лазерное освечивание крови и местное освечивание. Рассмотрены основные параметры надвенного лазерного освечивания крови, наружной методики и лазерофореза. ***Заключение.*** Предлагается комплексное лечение с применением лекарственных средств и лазерной терапии, нормализующей работу иммунной системы и метаболизма, обоснованы оптимальные параметры методики лечения.

Ключевые слова: простой хронический лишай вульвы, лазерная терапия, зуд аногенитальной области.

JUSTIFICATION OF APPLICATION OF LOW-INTENSIVE LASER ILLUMINATION IN SIMPLE CHRONIC VULVA LICHEN (literature review)

N.I. CHERNOVA*, S.V. MOSKVIN**, E.A. ARUTYUNYAN*, I.S. PETROVA*

**Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskaya Str., 20, building 1, Moscow, 127473, Russia*
***O.K. Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine under the Federal Medical Biological Agency, Studencheskaya Str., 40, Moscow, 121151, Russia, tel. +7 (916) 987-9095; email: 7652612@mail.ru*

Abstract. *Objective*: justification of optimal parameters and the choice of low-level laser therapy techniques for the treatment of patients with simple chronic vulva lichen. *Material and methods*. The main research method is a system analysis based on an understanding of the pathogenesis of the disease, the mechanisms of biomodulating and therapeutic effects of laser therapy, as well as the features of well-known laser therapy techniques, substantiate the parameters of the complex methodology in each case and in simple chronic lichen, in particular. *Results*. For the effective application of laser therapy for simple chronic lichen, it is necessary to combine the method of systemic (general) exposure - non-invasive laser blood illumination and local illumination. The main parameters of non-invasive laser blood illumination, external technique and laser phoresis are considered. *Conclusion*. Combination treatment with the use of drugs and low-level laser therapy, that normalizes the immune system and metabolism, is proposed, the optimal parameters of the treatment technique are justified.

Keywords: simple chronic vulva lichen, low-level laser therapy, anogenital itching.

Простой хронический лишай (ПХЛ) аногенитальной области (синонимы: почесуха, ограниченный нейродерматит, лишай Видаля, зудящий лихеноидный дерматит, ограниченное хроническое простое пруриго) – один из распространенных хронических дерматозов вульвы, сопровождающийся выраженным зудом, иногда болью, склонный к рецидивированию и клинически проявляющийся очагами лихенизации кожи вследствие расчесов и трения [22,23].

Точные данные по распространённости ПХЛ отсутствуют. Указывается, что среди заболеваний, сопровождающихся зудом, ПХЛ составляет 12%. Поражение аногенитальной области, по данным ограниченного количества эпидемиологических исследований, встречается у 10-35% пациенток, обращающихся в специализированные медицинские учреждения за помощью [1,26]. Отмечается, что данное заболевание проявляется преимущественно у женщин в среднем и старшем возрасте, однако в последние десятилетия все чаще ПХЛ вульвы диагностируется и в молодом возрасте, что значительно снижает качество жизни таких больных [20,21].

Этиология и патогенез ПХЛ вульвы не изучены. Упоминается ключевая роль в развитии заболевания эмоционального стресса, аффективных состояний и психических расстройств. В свою очередь пусковым фактором также может являться экзема, атопический и аллергический дерматит, грибковые, паразитарные и бактериальные инфекции кожи. Несмотря на распространённость заболевания, факторы способствующие развитию дерматоза, недостаточно изучены. Известно, что в результате воздействия триггеров

больные начинают испытывать пароксизмы зуда, который через короткий промежуток времени начинает носить хронический характер. Постоянное расчёсывание способствует развитию локального ксероза, лихенификации, инфильтрации, пигментации и атрофии кожи, что в свою очередь способствует усилению субъективных ощущений, вплоть до появления боли. В результате причинно-следственных связей формируется порочный круг (кожно-расчёсывающий цикл), обуславливая хроническое течение и резистентность проводимой терапии [18].

Персистирующий зуд в аногенитальной области при ПХЛ способствует психосоциальной дезадаптации пациенток, снижению качества жизни, соответствующего уровню тяжелого течения псориаза, подавлению сексуальной активности и, соответственно, репродуктивной функции. Подавляющее число пациентов испытывают нарушение сна, как минимум, 6 месяцев году, что в значительной степени оказывает влияние на повседневную активность и работоспособность [13,16].

Хроническое течение простого лишая способствует нарушению процессов дифференцировки и пролиферации кератиноцитов и способно приводить к злокачественной трансформации [25,29].

Несмотря на достижения в области терапии вульварных дерматозов лечение таких больных представляет достаточно сложную задачу. В современных условиях тактика ведения пациенток с ПХЛ вульвы состоит из нескольких этапов [21,22]. Во-первых, необходимо исключить другие заболевания, такие как склероатрофический лихен, псориаз. Во-вторых, убедиться в отсутствии и при необходимости устранить сопутствующие инфекции урогенитального тракта. В-третьих, уменьшить воспаление кожи и слизистых. Согласно современным рекомендациям основным лечением в данном случае является назначение *топические глюкокортикостероидные средства* (ТГКС) высокой и средней силы или ингибиторов кальциневрина [17,22]. Проводимая терапия требует длительного использования вышеперечисленных средств (от нескольких месяцев до нескольких лет), что увеличивает риски побочных эффектов ввиду анатомической особенности поражённой области. В-четвёртых, важно восстановление барьерной функции, активное увлажнение и обучение пациентов рациональному уходу за кожей и слизистой оболочкой данной области [15,27]. Важным звеном лечения является разрыв цикла «зуд-расчёсывание». С этой целью рекомендованы седативные антигистаминные препараты, антидепрессанты или нейролептики, использование которых имеет свои как достоинства, так и недостатки, особенно в дневное время, снижая работоспособность пациентов и являясь нежелательными при управлении транспортными средствами. Вместе с этим вышеуказанные методы требуют высокой комплаентности пациентов, что не всегда достижимо в современных условиях, не обеспечивают длительной ремиссии заболевания, и требует поиска новых методов лечения [24].

Изучение триггеров, психоэмоционального состояния больных, особенностей клинического течения простого хронического лишая аногенитальной области у женщин и разработка новых подходов в лечении данного заболевания, представляет большой научный, практический и социальный интерес.

Зарубежные специалисты на фоне топических препаратов применяют исключительно специфические методы лазерной и фототерапии – прижигание, фотодинамическая терапия и ультрафиолетовый свет [19,28], лазерная физиотерапия отсутствует даже на уровне обсуждения.

Основным методом исследования оценки эффективности терапии является системный анализ, который позволяет на основе понимания патогенеза заболевания, механизмов биомодулирующего и терапевтического действия *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ), а также особенностей известных методик лазерной терапии обосновать параметры комплексной методики в каждом конкретном случае и при ПХЛ, в частности.

В последние годы широкое применение находят физические терапевтические методы, один из них – НИЛИ, способной запускать биохимические и физиологические эффекты, которые представляют собой комплекс адаптационных и компенсационных реакций, возникающих в тканях, органах и в целом живом организме и направленных на его восстановление. Основными эффектами лазерной терапии, важными в клинической практике, являются: антиоксидантный, противовоспалительный, иммунокорригирующий, улучшение микроциркуляции, обезболивающий и нейрорегуляторный [3,5,7].

Методология лазерной терапии в настоящее время формируется с учётом биомодулирующих механизмов биологического (терапевтического) действия НИЛИ, которое осуществляется за счёт локальных термодинамических сдвигов, запускающих цепь изменений Ca^{2+}-зависимых физиологических реакций на клеточном и организменном уровнях. Воздействие НИЛИ приводит к волнообразному периодическому увеличению концентрации ионов кальция, высвобождаемых из внутриклеточного депо, что в свою очередь запускает целый ряд Ca^{2+}-зависимых вторичных процессов в клетке и тканях. Происходит повышение редокс-потенциала митохондрий, увеличение синтеза и накопление АТФ, высвобождение активных форм кислорода и *NO*, поддержание уровней Ca^{2+} в аппарате Гольджи, что является важным звеном в регуляции секреции и клеточных контактов, регулирование процессов экзо- и эндоцитоза. В свою очередь эти биохимические изменения в клетке запускают цепочку ответных реакций организма, а именно нормализуется работа иммунной и сосудистой систем, активизируются метаболические и пролиферативные процессы [4,6].

Лазерная терапия достаточно давно и успешно применяется в дерматологии, в частности, при лечении *атопического дерматита* (АтД) [2,10,11]. Учи-

тывая, что ПХЛ вульвы, является ограниченной формой данного дерматоза, мы предполагаем, что сходство патогенетических процессов и включение НИЛИ в лечение таких больных, будет способствовать уменьшению частоты рецидивов и удлинению сроков ремиссии.

Известно, что в патогенезе АтД помимо дисбаланса в иммунных механизмах имеет значение нарушение функционального состояния ЦНС и ВНС, обеспечивающих активацию иммунных клеток и выработку нейропептидов. Способность НИЛИ влиять на процессы нейрогуморальной регуляции, а именно способствовать высвобождению нейромедиаторов из синаптических везикул, была продемонстрирована в работе Е.В. Донцовой (2011), когда включение *лазерной терапии* (ЛТ) в стандартную схему лечения приводило к росту уровня эндорфинов в крови и снижению АКТГ, что свидетельствует о хорошем седативном (антистрессорном) эффекте. Также хроническое течение АтД приводит к сбою в работе ЦНС и ВНС, что отрицательно сказывается на течении патологического процесса, в то время как НИЛИ способно влиять на механизмы регулирования и поддержания гомеостаза на уровне данных систем, снижая степень тревоги и депрессии [2].

Предполагается использовать противовоспалительное действие НИЛИ при лечении больных ПХЛ вульвы, которое присутствует в глубоких слоях дермы, о чём свидетельствует наличие хронического воспалительного инфильтрата при патогистологическом исследовании [14], что позволит сократить сроки использования рекомендованной стандартной местной терапии кортикостероидными средствами.

Следует сказать о такой методике ЛТ как *надвенное (неинвазивное) лазерное освечивание крови* (НЛОК), который имеет ряд преимуществ перед внутривенным вариантом: асептичность, простота, атравматичность, отсутствие психогенной травмы от процесса проведения самой процедуры [9].

Вместе с этим, для подтверждения предполагаемых возможностей ЛТ при ПХЛ вульвы требуется проведение целенаправленных исследований в данной области.

Из анализа литературы следует, что для эффективного применения лазерной терапии, необходимо назначать один метод системного (общего) воздействия (НЛОК), и проводить местное освечивание НИЛИ.

Методика НЛОК (табл. 1). Для общего нормализующего воздействия, активации метаболических процессов, усиления центральной и регионарной гемодинамики, оказывается влияние на ВНС и ЦНС через механизмы нейрогуморального регулирования, выраженное седативное действие.

Аппарат лазерный терапевтический «Лазмик», лазерная излучающая головка МЛ-635-40 (матричная излучающая головка).

Таблица 1

Параметры методики НЛОК

Параметр	Значение
Длина волны лазерного света, нм (спектр)	635 (красный)
Режим работы лазера	Импульсный
Длительность светового импульса, нс	100–150
Мощность излучения, Вт	30–40 (максимальная)
Плотность мощности, Вт/см2	4–5
Частота, Гц	80
Экспозиция на 1 зону, мин	5
Количество зон воздействия	1
Локализация	Надключичная область слева
Методика	Контактная
Количество процедур на курс	8–10

Местное освечивание НИЛИ (табл. 2). Проводится с целью активации микроциркуляции, лимфодренажа, трофики и местного иммунитета. Аппарат лазерный терапевтический «Лазмик», лазерная излучающая головка ЛО-904-80 с зеркальной насадкой.

Таблица 2

Параметры наружной методики ЛТ

Параметр	**Значение**
Длина волны лазерного света, нм (спектр)	904 (ИК)
Режим работы лазера	Импульсный
Длительность светового импульса, нс	100–150
Мощность излучения, Вт	15–20 (максимальная)
Плотность мощности, Вт/см^2	2-5
Частота, Гц	80-300
Экспозиция, мин	1,5
Количество зон воздействия	1
Локализация	Наружные половые органы
Методика	Дистантно, стабильно, на расстоянии 5-10 см от поверхности
Количество процедур на курс (ежедневно)	10–12

Лазерофорез. Целью лазерного освечивания является усиление проникновения через слизистую активных действующих веществ топических препаратов и оказания синергичного с ними местного влияния на восстановительные процессы в коже. В качестве препаратов при простом хроническом лишае вульвы мы рекомендуем два препарата, хорошо зарекомендовавших себя на практике. Тридерм® сочетает в себе противовоспалительный, противозудный, противоаллергический и антиэкссудативный эффект ГКС бетаметазона дипропионата с противогрибковой активностью клотримазола и широким антибактериальным действием гентамицина сульфата. Клобетазол – глюкокортикоид, также оказывает противовоспалительное, антипролиферативное, противозудное, антиэкссудативное, противоаллергическое действие.

За методику лазерного освечивания при лазе-

рофорезе принимается стандартный вариант наружной методики (табл. 2), в данном случае оказывается синергетическое действие нескольких лечебных факторов и выраженный терапевтический эффект [8,12].

Заключение. Предлагаемые варианты методики лазерной терапии обеспечивают включение как местных, так и системных механизмов регуляции, нормализуя работу иммунной системы и метаболизма. Важной составляющей методики является комплексный характер воздействия с использованием как нелекарственных (лазерная терапия), так лекарственных средств.

Литература / References

1. Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Дерматологические аспекты зуда вульвы в постменопаузе // Consilium Medicum. 2018. Т. 20, №6. С. 50–52 / Dvoryankova EV, Nevozinskaya ZA, Korsunskaya IM. Dermatologicheskie aspekty zuda vul'vy v postmenopauze [Dermatological aspects of postmenopausal vulva itching]. Consilium Medicum. 2018;20(6):50-2. Russian.

2. Донцова Е.В. Повышение эффективности лечения больных атопических дерматитом на основе использования дельтрана и низкоинтенсивного лазерного излучения. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Курск, 2011. 21 с. / Dontsova EV. Povyshenie effektivnosti lecheniya bol'nykh atopicheskikh dermatitom na osnove ispol'zovaniya del'trana i nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya [Improving the effectiveness of treatment of patients with atopic dermatitis based on the use of Deltaran and low-intensity laser radiation] [dissertation]. Kursk; 2011. Russian.

3. Лазерная терапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации // Герасименко М.Ю., Гейниц А.В., Москвин С.В. [и др.]. М., 2015. 80 с. / Gerasimenko MYu, Geynits AV, Moskvin SV, et al. Lazernaya terapiya v lechebno-reabilitatsionnykh i profilakticheskikh programmakh: klinicheskie rekomendatsii [Laser therapy in treatment and rehabilitation and prevention programs: clinical recommendations]. Moscow; 2015. Russian.

4. Москвин С.В. К вопросу о механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Вестник новых медицинских технологий. 2008. №1. С. 167-172 / Moskvin SV. K voprosu o mekhanizmakh terapevticheskogo deystviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya [To the question about the mechanisms of therapeutic action of low-intensity laser radiation]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2008;1:167-72. Russian.

5. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.–Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 896 с. / Moskvin SV. Osnovy lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 1 [Basics of laser therapy. A series of "Effective laser therapy". Volume 1]. Moscow.–Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Rusisan.

6. Москвин С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением: Автореф. дис. … докт. биол. наук. Тула, 2008. 38 с. / Moskvin SV. Sistemnyy analiz effektivnosti upravleniya biologicheskimi sistemami nizkoenergeticheskim lazernym izlucheniem [System analysis of efficiency of management of biological systems by low-energy laser radiation] [dissertation]. Tula; 2008. Russian.

7. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. М.–Тверь: Триада, 2014. 896 с. / Moskvin SV. Effektivnost' lazernoy terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya». T. 2 [Effectiveness of laser therapy. A series of "Effective laser therapy". Volume 2]. Moscow–Tver': Triada; 2014. Russian.

8. Москвин С.В., Кончугова Т.В. Обоснование применения лазерофореза биологически активных веществ // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012. № 5. С. 57–63 / Moskvin SV, Konchugova TV. Obosnovanie primeneniya lazeroforeza biologicheski aktivnykh veshchestv [The rationale for the use of laserforce biologically active substances]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2012;5:57-63. Russian.

9. Москвин С.В., Кончугова Т.В., Хадарцев А.А. Основные терапевтические методики лазерного освечивания крови // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2017. Т. 94, №5. С. 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17 / Moskvin SV, Konchugova TV, Khadartsev AA. Osnovnye terapevticheskie metodiki lazernogo osvechivaniya krovi [Main therapeutic methods of laser blood irradiation]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2017;94(5):10-7. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.

10. Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А., Гуськова О.П. Комбинированное внутривенное лазерное освечивание крови в комплексном лечении больных атопическим дерматитом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2015-4/5263.pdf (дата обращения 30.11.2015). DOI: 10.12737/16167 / Moskvin SV, Utts SR, Shnayder DA, Gus'kova OP. Kombinirovannoe vnutrivennoe lazernoe osvechivanie krovi v kompleksnom lechenii bol'nykh atopicheskim dermatitom [The combined intravenous laser light of blood in complex treatment of patients with atopic dermatitis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015[cited 2015 Nov 30];4[about 5 p.]. russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5263.pdf. DOI: 10.12737/16167.

11. Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А., Гуськова О.П. Эффективность методики комбинированного внутривенного лазерного облучения крови (ЛУФОК® + ВЛОК-525) в комплексном лечении больных атопическим дерматитом // Лазерная медицина. 2016. Т. 20, вып. 1. С. 17–20 / Moskvin SV, Utts SR, Shnayder DA, Gus'kova OP. Effektivnost' metodiki kombinirovannogo vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi (LUFOK® + VLOK-525) v kompleksnom lechenii bol'nykh atopicheskim dermatitom [Effectiveness of the method of combined intravenous laser irradiation of blood (UFOC° + vlok-525) in the complex treatment of patients with atopic dermatitis]. Lazernaya meditsina. 2016;20(1):17-20. Russian.

12. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь, 2016. 96 с. / Khadartsev AA, Kupeev VG, Moskvin SV. Fitolazeroforez [Phytolaserophoresis]. Moscow-Tver'; 2016. Russian.

13. Beikert F.C., Langenbruch K., Radtke M. A., Kornek T. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis // Arch Dermatol Res. 2014. Vol. 306, N3. P. 279–286. DOI: 10.1007/s00403-013-1402-1 / Beikert FC, Langenbruch K, Radtke MA, Kornek T. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. 2014;306(3):279-86. DOI: 10.1007/s00403-013-1402-1

14. Burrows L.J., Shaw H.A., Goldstein A.T. The vulvar dermatoses // J Sex Med. 2008. Vol. 5. P. 276–283 / Burrows LJ, Shaw HA, Goldstein AT. The vulvar dermatoses. J Sex Med. 2008;5:276-83.

15. Crone A.M., Stewart E.J., Wojnarowska F., Powell S.M. Aetiological factors in vulvar dermatitis // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000. Vol. 14, N3. P. 181–186 / Crone AM, Stewart EJ, Wojnarowska F, Powell SM. Aetiological factors in vulvar dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14(3):181-6.

16. Erturk I.E., Arican O., Omurlu I.K., Sut N. Effect of the pruritus on the quality of life: a preliminary study // Ann Dermatol. 2012. Vol. 24, N4. P. 406–412. DOI: 10.5021/ad.2012.24.4.406 / Erturk IE, Arican O, Omurlu IK, Sut N. Effect of the pruritus on the quality of life: a preliminary study. Ann Dermatol. 2012;24(4):406-12. DOI: 10.5021/ad.2012.24.4.406

17. Goldstein A.T., Parneix-Spake A., McCormick C.L., Burrows L.J. Pimecrolimus cream 1% for treatment of vulvar lichen simplex chronicus an open-label, preliminary trial // Gynecol Obstet Invest. 2007. Vol. 64. P. 180–186 / Goldstein AT, Parneix-Spake A, McCormick CL, Burrows LJ. Pimecrolimus cream 1% for treatment of vulvar lichen simplex chronicus an open-label, preliminary trial. Gynecol Obstet Invest. 2007;64:180-6.

18. Ikoma A., Steinhoff M. The neurobiology of itch // Nat Rev Neurosci. 2006. Vol. 7, N7. P. 535–547 / Ikoma A, Steinhoff M. The neurobiology of itch. Nat Rev Neurosci. 2006;7(7):535-47.

19. Lai K.W., Mercurio M.G. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia // Dermatol Ther. 2010. Vol. 23, N5. P. 477–484. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01351.x / Lai KW, Mercurio MG. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. Dermatol Ther. 2010;23(5):477-84. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01351.x

20. Lambert J. Pruritus in Female Patients // Biomed Res Int. 2014. P. e541867. DOI: 10.1155/2014/541867 / Lambert J. Pruritus in Female Patients. Biomed Res Int. 2014; e541867. DOI: 10.1155/2014/541867.

21. Lynch P.J. Lichen simplex chronicus (atopic/neurodermatitis) of the anogenital region // Dermatol. Ther. 2004. Vol. 17. P. 8–19 / Lynch PJ. Lichen simplex chronicus (atopic/neurodermatitis) of the anogenital region. Dermatol. Ther. 2004;17:8-19.

22. Meijden W.I., Boffa M.J., Harmsel W.A. European guideline for the management of vulval conditions, 2016 / Meijden WI, Boffa MJ, Harmsel WA. European guideline for the management of vulval conditions; 2016.

23. Rajalakshmi R., Thappa D.M., Jaisankar T.J., Nath A.K. Lichen simplex chronicus of anogenital region: a clinico-etiological study // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011. Vol. 77, N1. P. 28–36. DOI: 10.4103/0378-6323.74970 / Rajalakshmi R, Thappa DM, Jaisankar TJ, Nath AK. Lichen simplex chronicus of anogenital region: a clinico-etiological study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(1):28-36. DOI: 10.4103/0378-6323.74970

24. Schlosser B.J., Mirowski G.W. Approach to the patient with vulvovaginal complaints // Dermatol Ther. 2010. Vol. 23, N5. P. 438–448 / Schlosser BJ, Mirowski GW. Approach to the patient with vulvovaginal complaints. Dermatol Ther. 2010;23(5):438-48.

25. Simonetta C., Erin K. Burns, Mary A. Guo Vulvar Dermatoses: A Review and Update // Mo Med. 2015. Vol. 112, 4. P. 301–307 / Simonetta C, Erin K. Burns, Mary A. Guo Vulvar Dermatoses: A Review and Update. Mo Med. 2015;112(4):301-7.

26. Thorstensen K.A., Birenbaum D.L. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus // J. Midwifery Womens Health. 2012. Vol. 57, N3. P. 260–275 / Thorstensen KA, Birenbaum DL. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus. J. Midwifery Womens Health. 2012;57(3):260-75.

27. Virgili A., Bacilieri S., Corazza M. Evaluation of contact sensitization in vulvar lichen simplex chronicus: a proposal for a battery of selected antigens // J ReprodMed. 2003. Vol. 48, N1. P. 33–36 / Virgili A, Bacilieri S, Corazza M. Evaluation of contact sensitization in vulvar lichen simplex chronicus: a proposal for a battery of selected antigens. J ReprodMed. 2003;48(1):33-6.

28. Virgili A., Minghetti S., Borghi A., Corazza M. Phototherapy for vulvar lichen simplex chronicus: an 'off-label use' of a comb light device // Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014. Vol. 30, N6. P. 332–334. DOI: 10.1111/phpp.12120 / Virgili A, Minghetti S, Borghi A, Corazza M. Phototherapy for vulvar lichen simplex chronicus: an 'off-label use' of a comb light device. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014;30(6):332-4. DOI: 10.1111/phpp.12120

29. Wu M., Wang Y., Bu W., Jia G., Fang F. Squamous cell carcinoma arising in lichen simplex chronicus // Eur J Dermatol. 2010. Vol. 20, N6. P. 858–859. DOI: 10.1684/ejd.2010.1124 / Wu M, Wang Y, Bu W, Jia G, Fang F. Squamous cell carcinoma arising in lichen simplex chronicus. Eur J Dermatol. 2010;20(6):858-9. DOI: 10.1684/ejd.2010.1124.

Библиографическая ссылка:
Чернова Н.И., Москвин С.В., Арутюнян Э.А., Петрова И.С. Обоснование применения низкоинтенсивного лазерного излучения при простом хроническом лишае вульвы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 76–80. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16616.

Bibliographic reference:
Chernova NI, Moskvin SV, Arutyunyan EA, Petrova IS. Obosnovanie primeneniya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya pri prostom khronicheskom lishae vul'vy (obzor literatury) [Justification of application of low-intensive laser illumination in simple chronic vulva lichen (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:76-80. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16616. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 81–86
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 81–86

УДК: 546.23:616-006.04 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16517

НАНОКОМПОЗИТЫ СЕЛЕНА – ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ (обзор литературы)

И.А. ШУРЫГИНА[*, **], М.Г. ШУРЫГИН[*]

[*]*Иркутский научный центр хирургии и травматологии, ул. Борцов революции, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия*
[**]*Сибирский государственный медицинский университет, Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050, Россия*

Аннотация. Статья посвящена анализу данных о перспективах применения нанокомпозитов селена в онкологии. В настоящее время возрастающее количество работ посвящено изучению различных видов биологической активности, токсичности, а также применению как неорганических, так и органических форм селена. Показано, что наночастицы селена демонстрируют собственную высокую противоопухолевую активность, а также они могут выступать и в составе комплекса с другими агентами для химиотерапии рака. Раскрыты некоторые механизмы противоопухолевой активности. Показано, что противоопухолевые эффекты наночастиц селена опосредованы их способностью ингибировать рост раковых клеток посредством индукции остановки клеточного цикла, индукции апоптоза, активации аутофагии. Помимо уникальной противораковой эффективности, наночастицы селена обеспечивают лучшую селективность между нормальными и раковыми клетками. Использование различных модификаций поверхности наноматериалов повышает клеточное поглощение и противоопухолевую эффективность. Одним из важных перспективных применений наночастиц селена в медицине является доставка активных ингредиентов (доксорубицина, 5-фторурацила, циклофосфамида, эпирубицина, малых интерферирующих РНК) и диагностических агентов в конкретные клетки или ткани. Рациональный дизайн многофункциональных наноплатформ наночастиц селена с лекарственными препаратами является многообещающей стратегией для одновременной диагностики, мониторинга в режиме реального времени и лечения рака.

Ключевые слова: наночастицы селена, противоопухолевая активность, доставка лекарств.

SELENIUM NANOCOMPOSITES – THE PROSPECTS OF APPLICATION IN ONCOLOGY

I.A. SHURYGINA[*, **], M.G. SHURYGIN[*]

[*]*Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, 1, Bortsov Revolutsii Str., Irkutsk, Russia, 664003*
[**]*Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, Russia, 634050*

Abstract. The article is dedicated to the analysis of data on the prospects of selenium nanocomposites use for oncology. Nowadays, growing amount of works is dedicated to studying various types of biological activity, toxicity and usage of both non-organic and organic forms of selenium. It is shown that selenium nanoparticles demonstrate their own high anti-cancer activity and they can be part of a combination with other agents for cancer chemotherapy. There were discovered some mechanisms of antitumor activity. Antitumor effects of selenium nanocomposites are mediated by their ability to inhibit the growth of cancer cells through induction of arrest. Apart from unique anti-cancer efficacy selenium nanocomposites provide better selectivity between normal and cancer cells. The various surface modifications of nanomaterials increase cellular uptake and anticancer efficacy. One of the most promising applications of selenium nanoparticles in medicine is delivery of active components (doxorubicin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide, epirubicin, small interfering RNA) and diagnostic agents to certain cells and tissues. Rational design of multifunctional nanoplatforms of selenium nanoparticles with drugs is a promising strategy for the simultaneous diagnosis, monitoring in real-time mode and cancer treatment.

Keywords: selenium nanoparticles, anticancer effects, drug delivery.

В настоящее время возрастающее количество работ посвящено изучению различных видов биологической активности, токсичности, а также применению как неорганических, так и органических форм селена. Очевидно, такой высокий научный интерес обусловлен тем, что поддержание физиологического уровня содержания селена в организме является жизненно необходимым. По современным представлениям, основная биологическая роль селена заключается в том, что он является кофакторной единицей селенсодержащих ферментов. Следует особо подчеркнуть, что эти ферменты являются одними из основных в функционировании редокс-системы клетки и, таким образом, от их активности зависят все основные параметры жизнедеятельности клеток организма.

В то же время данных о биологической активности селена в наноразмерной форме в настоящее время посвящено гораздо меньше исследований, чем изучению органических и неорганических соединений селена. В частности показано, что красный наноселен менее токсичен и более биологически активен, чем другие неорганические, а также органические формы селена [12].

На модели клеточной линии *Caco-2* доказано, что внутриклеточный транспорт селена зависит от его химической формы. Наименьшая скорость зафиксирована для селенита натрия, в то время как селенметионин и наноселен по данному показателю не различались [22].

В настоящее время рассматриваются различные точки и сферы применения селена в наноформе. Наиболее широкий круг работ посвящен изучению применения наноселена для диагностики и лечения заболеваний, а также использования наночастиц селена в качестве систем доставки лекарственных

средств.

Наноселен: применение в диагностике. Крайне перспективно применение наночастиц селена для визуализации клеток и структур. Эти перспективы связаны, в первую очередь, со способностью наночастиц селена к флюоресценции, что позволяет проводить прямую идентификацию наночастиц в тканях [14], в частности нанокомпозита селена, стабилизированного арабиногалактаном [11].

Разработаны сферические формы *наночастиц селена* (*Se* НЧ) для дот-блот-иммуноанализа, соединенные с множественными нативными антигенами для быстрой серодиагностики рака легкого человека. Чувствительность точечного иммуноанализа для выявления прогастрин-рилизинг-пептида составила 75 пг/мл. Время обнаружения коллоидных иммуноферментных анализов для прогастрин-рилизинг-пептида составляло всего 5 минут [25].

Синтезированы и очень сложные многокомпонентные однородные и стабильные наночастицы селена с нацеливанием на рецептор эпидермального фактора роста и способностью реагировать на микроокружение опухоли с использованием рецептора эпидермального фактора роста в качестве молекулы-мишени, хелата гадолиния в качестве контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии, 5-фторурацила и цетуксимаба в качестве лекарственного средства, полиамидоамина и 3,3'-дитиобис (сульфосукцинимидилпропионата) в качестве эффекторов для воздействия на глутатион в опухолевых клетках с целью диагностики и лечения рака носоглотки. Эта наноплатформа *Se* продемонстрировала превосходную способность к визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии и имеет потенциал для ее клинического применения в качестве диагностического средства для исследования опухолевой ткани. Кроме того, клеточные эксперименты *in vitro* показали, что путем введения целевых лекарств и пептидов достоверно увеличивалось внутриклеточное поглощение наноплатформы селена в клетках опухоли. Кроме того, улучшало направленную доставку и противораковую эффективность лекарственных средств, включенных в платформу [8].

Наноселен и противоопухолевая активность. Наночастицы селена самостоятельно продемонстрируют высокую противораковую активность, при этом они могут выступать и в качестве химиотерапии рака.

Нашими исследованиями показано, что нанокомпозиты элементного селена и арабиногалактана обладают противоопухолевым действием с накоплением в ядре опухолевой клетки. Испытания проведены на культуре перепрививаемого штамма асцитной карциномы Эрлиха [1]. Установлено, что при инкубации при концентрациях 20 мг/л и 10 мг/л клетки карциномы Эрлиха активно гибли в 1-е сутки воздействия. В то же время при концентрациях 5 мг/л и 2,5 мг/л клеточная гибель была более выражена в первые часы и достигала 50% раньше, чем при воздействии более высоких концентраций. При инкубации клеток с низкой концентрацией (1,25 мг/л) воздействие тестируемого вещества было минимальным: гибель карциномных клеток отмечалась только в 1-е сутки, после чего их количество стабилизировалось и до окончания эксперимента не достигало 50%-й смертности [2].

Помимо уникальной противораковой эффективности, *Se* НЧ обеспечивают лучшую селективность между нормальными и раковыми клетками. Так, *Se* НЧ в концентрации всего 2 мкг *Se**мл$^{-1}$ эффективно ингибировали пролиферацию и индуцировали каспазнезависимый апоптоз в клетках аденокарциномы предстательной железы человека без какой-либо значительной токсичности для мононуклеарных клеток периферической крови человека [16].

Исследование противоопухолевой активности наночастиц селена, полученных с помощью «зеленого синтеза» с использованием *Acinetobacter sp. SW30*, и химически синтезированных *Se* НЧ, на клетках рака молочной железы (линии *4T1*, *MCF-7*) показало, что химические синтезированные *Se* НЧ показали более высокую противораковую активность, чем *Se* НЧ, синтезированные *Acinetobacter sp. SW30*. Однако химически синтезированные *Se* НЧ были токсичны и для нераковых клеток (линии *NIH/3T3*, *HEK293*). А композиты, полученные с помощью «зеленого синтеза», были более избирательными в отношении клеток рака молочной железы [21].

Противоопухолевые эффекты *Se* НЧ опосредованы их способностью ингибировать рост раковых клеток посредством индукции остановки клеточного цикла, индукции апоптоза, активации аутофагии.

Так, *G. Huang et al.* (2018) исследовали наночастицы селена, конъюгированные с *Pleurotus tuberregium*, для лечения колоректального рака. Показано, что наночастицы поглощались раковыми клетками посредством кватрин-опосредованного эндоцитоза в лизосомы и кавеол-опосредованного эндоцитоза в аппарат Гольджи. Нанокомпозит останавливал клеточный рост в фазе *G2/M* и запускал апоптоз в зависимости от дозы и времени. Нанокомпозит активировал аутофагию [7].

D. Zeng et al. (2019) показали, что *Se* НЧ, покрытые водорастворимыми полисахаридами, выделенными из различных грибов, имели сферическую форму и размеры частиц 91–102 нм. Они продемонстрировали высокую противоопухолевую *in vivo*, индуцируя каспаз-зависимый и каспаз-независимый апоптоз, но не продемонстрировали явной токсичности для нормальных клеток [24]

Механизм противоопухолевого эффекта биогенных *Se* НЧ, полученных из *Bacillus licheniformis* на клетки *PC-3* связан с тем, что *Se* НЧ при концентрации *Se* 2 мкг/мл индуцируют гибель клеток за счет активации некроптоза, опосредованной активными формами кислорода [15].

P. Krug et al. (2019) синтезировали *Se* НЧ, покры-

тые сульфорафаном. Как показали исследования *in vivo* на крысах, наноматериал, вводимый внутрибрюшинно, выводится в основном с мочой (и, в меньшей степени, с калом); однако, частично накапливается в организме животных. Модифицированные наночастицы в основном накапливаются в печени. Наночастицы, конъюгированные с сульфорафаном, проявляют значительное противоопухолевое действие *in vitro*. При этом цитотоксическое действие на нормальные клетки относительно низкое. Высокая противоопухолевая активность и селективность конъюгата по отношению к больным и здоровым клеткам чрезвычайно перспективна с точки зрения лечения рака [10].

Кроме того, использование различных модификаций поверхности наноматериалов повышает клеточное поглощение и противоопухолевую эффективность. Например, *Se* НЧ, покрытые фолатом, в опытах *in vitro* и *in vivo* против рака молочной железы проявляли более высокую цитотоксичность и более сильный эффект ингибирования роста опухоли у мышей по сравнению с *Se* НЧ с неизмененной поверхностью. Модифицированные фолатом *Se* НЧ продемонстрировали мощный антипролиферативный эффект против клеток *4T1*, значительно увеличили продолжительность жизни и предотвратили рост опухоли [13].

В другом исследовании *Se* НЧ, нагруженные феруловой кислотой, вызывали повреждение опухолевых клеток в результате индукции апоптоза и прямого взаимодействия с ДНК. Хотя противоопухолевый эффект как одной феруловой кислоты, так и *Se* НЧ является относительно слабым, комбинация двух биологически активных ингредиентов проявляет высокую противоопухолевую активность. Было показано, что *Se* НЧ, нагруженные феруловой кислотой, индуцировали внутриклеточное перепроизводство активных форм кислорода и разрушение митохондриального мембранного потенциала путем активации каспаз-3/9 для запуска апоптоза клеток *HepG-2* через митохондриальный путь. Противоопухолевая активность *Se* НЧ, нагруженные феруловой кислотой, также была связана с их связыванием с ДНК [6].

F. Chen et al. (2018) оценили перспективы применения наночастиц селена как нового радиосенсибилизатора на клетках рака молочной железы *MCF-7*. Наноселен усилил токсические эффекты облучения, что привело к высокой гибели опухолевых клеток, чем при любом отдельно взятом лечении, вызывая остановку клеточного цикла на фазе *G2/M* и активацию аутофагии, а также увеличивая как образование эндогенных, так и индуцированных излучением активных форм кислорода [5].

Биосовместимые кристаллические наночастицы, высвобождающие противоопухолевые неорганические элементы, являются многообещающей терапией при опухолях костной системы. На примере покрытых селеном наночастиц гидроксиапатита показано, что они вызывают апоптоз клеток *in vitro* с помощью каспаз-зависимого пути и ингибируют рост опухолей кости *in vivo* при одновременном снижении системной токсичности [23].

Таким образом, работы последнего десятилетия свидетельствуют о перспективности применение наночастиц селена для терапии онкологических заболеваний, сформировав активно развивающееся направление разработки противораковых агентов.

Применение наноселена в составе системы доставки лекарственных средств. Одним из важных применений нанотехнологий в медицине является доставка активных ингредиентов и диагностических агентов в конкретные клетки или ткани с использованием наночастиц. В ряде работ сложные *Se* НЧ рассматриваются как потенциальные системы доставки. Наибольшее число работ посвящено использованию наночастиц селена в системах доставки при лечении онкологических заболеваний.

Функционализированные *Se* НЧ, загруженные химиотерапевтическими лекарственными средствами, открывают новые перспективы для лечения рака. В силу собственной противораковой активности и хорошей отзывчивости при формировании сложных форм *Se* НЧ наиболее широко используются для системной доставки различных противоопухолевых препаратов. Биоактивность в сочетании с более высокой селективностью по отношению к раковым клеткам обещает целенаправленную доставку с пониженной системной токсичностью и повышенной химиотерапевтической эффективностью.

Se НЧ могут быть использованы в качестве носителя 5-фторурацила для достижения противоракового синергизма. *Se* НЧ, нагруженные 5-фторурацилом, в клеточных линиях рака молочной железы и толстой кишки усиливали химиочувствительность в *MCF7* и *Caco-2* клетках больше, чем в клеточных линиях *MDA-MB-231* и *HCT 116*. Эффект был достигнут путем ингибирования биоэнергетики раковых клеток посредством блокирования поглощения глюкозы [3].

Комбинация *Se* НЧ и доксорубицина показала лучший противоопухолевый эффект, чем лечение каждым из этих средств в отдельности. Созданы *Se*-функционализированные липосомы для системной доставки доксорубицина путем нанесения селена *in situ* на липосомы. Было показано, что загруженные доксорубицином *Se*-функционализированные липосомы обладают эффектом длительного высвобождения доксорубицина и могут увеличить клеточное поглощение доксорубицина по сравнению с обычными липосомами. Селеновое покрытие увеличивает срок циркуляции липосом в организме и, таким образом, продлевает общее высвобождение лекарственного средства *in vivo*. Кроме того, селен, прикрепленный к липосомам, удваивает противоопухолевый эффект липосомального доксорубицина [20].

Se НЧ, модифицированные фолиевой кислотой для нацеливания на поверхности опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих рецепторы к фолиевой кислоте (например, клетки *HeLa*), нагружали доксо-

рубицином. Данные наночастицы хорошо поглощались клетками *HeLa* (клетки со сверхэкспрессией фолатного рецептора) по сравнению с клетками рака легких *A549* (клетки с дефицитом рецептора фолата) и поступали в клетки *HeLa* главным образом посредством клатрин-зависимого эндоцитоза. Нанокомпозит ингибировал пролиферацию клеток *HeLa* и индукцировал апоптоз клеток, мог специфически накапливаться в месте опухоли, что способствовало значительной противоопухолевой эффективности нанокомпозита *in vivo* [19].

В исследовании, проведенном *Y. Xia et al.* (2018) *Se* НЧ были модифицированы циклическим пептидом (*Arg-Gly-Asp-d-Phe-Cys [RGDfC]*), а затем нагружены доксорубицином для использования в терапии немелкоклеточного рака легкого. Данная конструкция продемонстрировала эффективное поглощение клетками *A549* главным образом посредством клатрин-опосредованного пути эндоцитоза. По сравнению со свободным доксорубицином, данное соединение проявляло большую активность, ингибируя пролиферацию и вызывая апоптоз клеток *A549*. Такая система доставки с активным нацеливанием показала высокую противоопухолевую эффективность и в исследованиях *in vivo* [17].

Циклофосфамид является одним из эффективных противоопухолевых препаратов, но оказывает серьезное токсическое воздействие на нормальные клетки из-за его неспецифического действия. Совместное введение циклофосфамида и *Se* НЧ вызывало значительное уменьшение объема опухоли, объема упакованных клеток и количества жизнеспособных опухолевых клеток, в то же время обеспечивало повышенная выживаемость у мышей [4].

Целевая совместная доставка эпирубицина (противоопухолевого агента) и *NAS-24* аптамера (индуктора апоптоза) в раковые клетки с использованием *Se* НЧ для усиления опухолевого ответа *in vitro* и *in vivo* была выполнена *S.H. Jalalian et al.* (2018) [9]. Отмечено значительное снижение токсичности в нецелевых клетках и ингибирование роста опухоли у мышей по сравнению с применением эпирубицина.

Использование малых интерферирующих РНК для терапии рака – одно из перспективных современных направлений. Однако традиционно используемые вирусные носители малых интерферирующих РНК склонны к иммуногенности и риску мутагенеза. Инновационным подходом явилось создание *Se* НЧ, покрытых гиалуроновой кислотой и поликатионным полимером полиэтиленимином. Малые интерферирующие РНК были загружены на поверхность наночастиц посредством электростатического взаимодействия между РНК и поликатионным полимером полиэтиленимином. Полученные частицы, благодаря активному нацеленному на опухоль эффекту, опосредованному гиалуроновой кислотой, проникали в клетки *HepG2* главным образом путем клатрин-опосредованного эндоцитоза. Вызывали остановку клеточного цикла *HepG2* в фазе *G0/G1* и апоптоз в опухоли, при этом были практически не токсичны для ключевых органов мышей [18].

Заключение. Нанокомпозиты селена – перспективные соединения, имеющие большой потенциал для применения в медицине. В настоящее время основной спектр полезного применения данных нанокомпозитов связан с их использованием для диагностики и лечения заболеваний, причем данные соединения могут выступать в качестве многофункциональных платформ для целевой доставки лекарственных средств и одновременной детекции наночастиц селена в тканях за счет способности наночастиц селена к флюоресценции.

Перспективы применения наночастиц селена связаны с синергизмом их противоопухолевой активности и способности к целевой доставке в опухоль противоопухолевых средств.

Рациональный дизайн многофункциональных наноплатформ с лекарственными препаратами является многообещающей стратегией для одновременной диагностики, мониторинга в режиме реального времени и лечения.

Литература / References

1. Средство, обладающее противоопухолевой активностью на основе нанокомпозитов арабиногалактана с селеном, и способы получения таких нанобиокомпозитов: пат. 2614363 Рос. Федерация, N 2015132794; заявл. 05.08.2015; опубл. 24.03.2017, Бюл. N 9. / Sredstvo, obladayushchee protivoopuholevoj aktivnost'yu na osnove nanokompozitov arabinogalaktana s selenom, i sposoby polucheniya takih nanobiokompozitov [Agent with antitumor activity based on arabinogalactan nanocomposites with selenium and methods for prepariation of such nanobiocomposites]. Patent N 2614363 of the Russian Federation. Russian.

2. Трухан И.С., Дремина Н.Н., Лозовская Е.А., Шурыгина И.А. Оценка потенциальной цитотоксичности в рамках прижизненного наблюдения на Biostation CT // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3, №6. С. 48–53. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.6 / Trukhan IS, Dremina NN, Lozovskaya EA, Shurygina IA. Otsenka potentsial'noy tsitotoksichnosti v ramkakh prizhiznennogo nablyudeniya na Biostation CT [Assessment of Potential Cytotoxicity During Vital Observation at the BioStation CT]. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(6):48-53. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.6.6. Russian.

3. Abd-Rabou A.A., Shalby A.B., Ahmed H.H. Selenium nanoparticles induce the chemo-sensitivity of fluorouracil nanoparticles in breast and colon cancer cells // Biol. Trace Elem. Res. 2019. Vol. 187, N 1. P. 80–91. DOI: 10.1007/s12011-018-1360-8 / Abd-Rabou AA, Shalby AB, Ahmed HH. Selenium nanoparticles induce the chemo-sensitivity of fluorouracil nanoparticles in breast and colon cancer cells. Biol. Trace Elem. Res. 2019;187(1):80-91. DOI: 10.1007/s12011-018-1360-8.

4. Bhattacharjee A., Basu A., Biswas J., Sen T., Bhattacharya S. Chemoprotective and chemosensitizing properties of selenium nanoparticle (Nano-Se) during adjuvant therapy with cyclophosphamide in tumor-bearing mice // Mol. Cell Biochem. 2017. Vol. 424, N 1–2. P. 13–33. DOI: 10.1007/s11010-016-2839-2 / Bhattacharjee A, Basu A, Biswas J, Sen T, Bhattacharya S. Chemoprotective and chemosensitizing properties of selenium nanoparticle (Nano-Se) during adjuvant therapy with cyclophosphamide in tumor-bearing mice. Mol. Cell Biochem. 2017;424(1–2):13-33. DOI: 10.1007/s11010-016-2839-2.

5. Chen F., Zhang X.H., Hu X.D., Liu P.D., Zhang H.Q. The effects of combined selenium nanoparticles and radiation therapy on breast cancer cells in vitro // Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. 2018. Vol. 46, N 5. P. 937–948. DOI: 10.1080/21691401.2017.1347941 / Chen F, Zhang XH, Hu XD, Liu PD, Zhang HQ. The effects of combined selenium nanoparticles and radiation therapy on breast cancer cells in vitro. Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. 2018;46(5):937-48. DOI: 10.1080/21691401.2017.1347941.

6. Cui D., Yan C., Miao J., Zhang X., Chen J., Sun L., Meng L., Liang T., Li Q. Synthesis, characterization and antitumor properties of selenium nanoparticles coupling with ferulic acid // Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2018. Vol. 90. P. 104–112. DOI: 10.1016/j.msec.2018.04.048 / Cui D, Yan C, Miao J, Zhang X, Chen J, Sun L, Meng L, Liang T, Li Q. Synthesis, characterization and antitumor properties of selenium nanoparticles coupling with ferulic acid. Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2018;90:104-12. DOI: 10.1016/j.msec.2018.04.048

7. Huang G., Liu Z., He L., Luk K.H., Cheung S.T., Wong K.H., Chen T. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anti-colorectal cancer activity // Biomater. Sci. 2018. Vol. 6, N 9. P. 2508–2517. DOI: 10.1039/c8bm00670a / Huang G, Liu Z, He L, Luk KH, Cheung ST, Wong KH, Chen T. Autophagy is an important action mode for functionalized selenium nanoparticles to exhibit anti-colorectal cancer activity. Biomater. Sci. 2018;6(9):2508-17. DOI: 10.1039/c8bm00670a.

8. Huang J., Huang W., Zhang Z., Lin X., Lin H., Peng L., Chen T. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019. Vol. 11, N. 12. P. 11177–11193. DOI: 10.1021/acsami.8b22678 / Huang J, Huang W, Zhang Z, Lin X, Lin H, Peng L, Chen T. Highly uniform synthesis of selenium nanoparticles with EGFR targeting and tumor microenvironment-responsive ability for simultaneous diagnosis and therapy of nasopharyngeal carcinoma. ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019;11(12):11177-93. DOI: 10.1021/acsami.8b22678.

9. Jalalian S.H., Ramezani M., Abnous K., Taghdisi S.M. Targeted co-delivery of epirubicin and NAS-24 aptamer to cancer cells using selenium nanoparticles for enhancing tumor response in vitro and in vivo // Cancer Lett. 2018. Vol. 416. P. 87–93. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.023 / Jalalian SH, Ramezani M, Abnous K, Taghdisi SM. Targeted co-delivery of epirubicin and NAS-24 aptamer to cancer cells using selenium nanoparticles for enhancing tumor response in vitro and in vivo. Cancer Lett. 2018;416:87-93. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.12.023.

10. Krug P., Mielczarek L., Wiktorska K., Kaczyńska K., Wojciechowski P., Andrzejewski K., Ofiara K., Szterk A., Mazur M. Sulforaphane-conjugated selenium nanoparticles: towards a synergistic anticancer effect // Nanotechnology. 2019. Vol. 30, N 6. P. 065101. DOI: 10.1088/1361-6528/aaf150 / Krug P, Mielczarek L, Wiktorska K, Kaczyńska K, Wojciechowski P, Andrzejewski K, Ofiara K, Szterk A, Mazur M. Sulforaphane-conjugated selenium nanoparticles: towards a synergistic anticancer effect. Nanotechnology. 2019;30(6):065101. DOI: 10.1088/1361-6528/aaf150.

11. Rodionova L.V., Shurygina I.A., Sukhov B.G., Popova L.G., Shurygin M.G., Artem'ev A.V., Pogodaeva N.N., Kuznetsov S.V., Gusarova N.K., Trofimov B.A. Nanobiocomposite based on selenium and arabinogalactan: Synthesis, structure, and application // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85, N 1. P. 485–487. DOI: 10.1134/S1070363215020218 / Rodionova LV, Shurygina IA, Sukhov BG, Popova LG, Shurygin MG, Artem'ev AV, Pogodaeva NN, Kuznetsov SV, Gusarova NK, Trofimov BA. Nanobiocomposite based on selenium and arabinogalactan: Synthesis, structure, and application. Russ. J. Gen. Chem. 2015;85(1):485-7. DOI: 10.1134/S1070363215020218.

12. Sadeghian S., Kojouri G.A., Mohebbi A. Nanoparticles of selenium as species with stronger physiological effects in sheep in comparison with sodium selenite // Biol. Trace Elem. Res. 2012. Vol. 146, N 3. P. 302–308. DOI: 10.1007/s12011-011-9266-8 / Sadeghian S, Kojouri GA, Mohebbi A. Nanoparticles of selenium as species with stronger physiological effects in sheep in comparison with sodium selenite. Biol. Trace Elem. Res. 2012;146(3):302-8. DOI: 10.1007/s12011-011-9266-8.

13. Shahverdi A.R., Shahverdi F., Faghfuri E., Reza Khoshayand M., Mavandadnejad F., Yazdi M.H., Amini M. Characterization of folic acid surface-coated selenium nanoparticles and corresponding in vitro and in vivo effects against breast cancer // Arch. Med. Res. 2018. Vol. 49, N 1. P. 10–17. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.007 / Shahverdi AR, Shahverdi F, Faghfuri E, Reza Khoshayand M, Mavandadnejad F, Yazdi MH, Amini M. Characterization of folic acid surface-coated selenium nanoparticles and corresponding in vitro and in vivo effects against breast cancer. Arch. Med. Res. 2018;49(1):10-7. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.04.007.

14. Shurygina I.A., Rodionova L.V., Shurygin M.G., Sukhov B.G., Kuznetsov S.V., Popova L.G., Dremina N.N. Using confocal microscopy to study the effect of an original proenzyme Se/arabinogalactan nanocomposite on tissue regeneration in a skeletal system // Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2015. Vol. 79, N 2. P. 256–258. DOI: 10.3103/S1062873815020276 / Shurygina IA, Rodionova LV, Shurygin MG, Sukhov BG, Kuznetsov SV, Popova LG, Dremina NN. Using confocal microscopy to study the effect of an original pro-enzyme Se/arabinogalactan nanocomposite on tissue regeneration in a skeletal system. Bull. Russ. Acad. Sci. Phys. 2015;79(2):256-8. DOI: 10.3103/S1062873815020276.

15. Sonkusre P., Cameotra S.S. Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation // J. Nanobiotechnology. 2017. Vol. 15, N 1. P. 43. DOI: 10.1186/s12951-017-0276-3 / Sonkusre P, Cameotra SS. Biogenic selenium nanoparticles induce ROS-mediated necroptosis in PC-3 cancer cells through TNF activation. J. Nanobiotechnology. 2017;15(1):43. DOI: 10.1186/s12951-017-0276-3.

16. Sonkusre P., Nanduri R., Gupta P., Cameotra S.S. Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles and their specificity for cancer chemoprevention // J. Nanomed. Nanotechnol. 2014. Vol. 5, N 2. P. 194. DOI: 10.4172/2157-7439.1000194 / Sonkusre P, Nanduri R, Gupta P, Cameotra SS. Improved extraction of intracellular biogenic selenium nanoparticles and their specificity for cancer chemoprevention. J. Nanomed. Nanotechnol. 2014;5(2):194. DOI: 10.4172/2157-7439.1000194.

17. Xia Y., Chen Y., Hua L., Zhao M., Xu T., Wang C., Li Y., Zhu B. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy // Int. J. Nanomedicine. 2018. Vol. 13. P. 6929–6939. DOI: 10.2147/IJN.S174909 / Xia Y, Chen Y, Hua L, Zhao M, Xu T, Wang C, Li Y, Zhu B. Functionalized selenium nanoparticles for targeted delivery of doxorubicin to improve non-small-cell lung cancer therapy. Int. J. Nanomedicine. 2018;13:6929-39. DOI: 10.2147/IJN.S174909.

18. Xia Y., Guo M., Xu T., Li Y., Wang C., Lin Z., Zhao M., Zhu B. siRNA-loaded selenium nanoparticle modified with hyaluronic acid for enhanced hepatocellular carcinoma therapy

// Int. J. Nanomedicine. 2018. Vol. 13. P. 1539–1552. DOI: 10.2147/IJN.S157519 / Xia Y, Guo M, Xu T, Li Y, Wang C, Lin Z, Zhao M, Zhu B. siRNA-loaded selenium nanoparticle modified with hyaluronic acid for enhanced hepatocellular carcinoma therapy. Int. J. Nanomedicine. 2018;13:1539-52. DOI: 10.2147/IJN.S157519.

19. Xia Y., Xu T., Zhao M., Hua L., Chen Y., Wang C., Tang Y., Zhu B. Delivery of doxorubicin for human cervical carcinoma targeting therapy by folic acid-modified selenium nanoparticles // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19, N 11. P. E3582. DOI: 10.3390/ijms19113582 / Xia Y, Xu T, Zhao M, Hua L, Chen Y, Wang C, Tang Y, Zhu B. Delivery of doxorubicin for human cervical carcinoma targeting therapy by folic acid-modified selenium nanoparticles. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(11):E3582. DOI: 10.3390/ijms19113582.

20. Xie Q., Deng W., Yuan X., Wang H., Ma Z., Wu B., Zhang X. Selenium-functionalized liposomes for systemic delivery of doxorubicin with enhanced pharmacokinetics and anticancer effect // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018. Vol. 122. P. 87–95. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.10.010 / Xie Q, Deng W, Yuan X, Wang H, Ma Z, Wu B, Zhang X. Selenium-functionalized liposomes for systemic delivery of doxorubicin with enhanced pharmacokinetics and anticancer effect. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018;122:87-95. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.10.010.

21. Wadhwani S.A., Gorain M., Banerjee P., Shedbalkar U.U., Singh R., Kundu G.C., Chopade B.A. Green synthesis of selenium nanoparticles using Acinetobacter sp. SW30: optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells // Int. J. Nanomedicine. 2017. Vol. 12. P. 6841–6855. DOI: 10.2147/IJN.S139212 / Wadhwani SA, Gorain M, Banerjee P, Shedbalkar UU, Singh R, Kundu GC, Chopade BA. Green synthesis of selenium nanoparticles using Acinetobacter sp. SW30: optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells. Int. J. Nanomedicine. 2017;12:6841-55. DOI: 10.2147/IJN.S139212.

22. Wang Y., Fu L. Forms of selenium affect its transport, uptake and glutathione peroxidase activity in the Caco-2 cell model // Biol. Trace Elem. Res. 2012. Vol. 149, N 1. P. 110–116. DOI: 10.1007/s12011-012-9395-8 / Wang Y, Fu L. Forms of selenium affect its transport, uptake and glutathione peroxidase activity in the Caco-2 cell model. Biol. Trace Elem. Res. 2012;149(1):110-6. DOI: 10.1007/s12011-012-9395-8.

23. Wang Y., Wang J., Hao H., Cai M., Wang S., Ma J., Li Y., Mao C., Zhang S. In vitro and in vivo mechanism of bone tumor inhibition by selenium-doped bone mineral nanoparticles // ACS Nano. 2016. Vol. 10, N 11. P. 9927–9937. DOI: 10.1021/acsnano.6b03835 / Wang Y, Wang J, Hao H, Cai M, Wang S, Ma J, Li Y, Mao C, Zhang S. In vitro and in vivo mechanism of bone tumor inhibition by selenium-doped bone mineral nanoparticles. ACS Nano. 2016;10(11):9927-37. DOI: 10.1021/acsnano.6b03835.

24. Zeng D., Zhao J., Luk K.H., Cheung S.T., Wong K.H., Chen T. Potentiation of in vivo anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration // J. Agric. Food Chem. 2019. Vol. 67, N 10. P. 2865–2876. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00193 / Zeng D, Zhao J, Luk KH, Cheung ST, Wong KH, Chen T. Potentiation of in vivo anticancer efficacy of selenium nanoparticles by mushroom polysaccharides surface decoration. J. Agric. Food Chem. 2019;67(10):2865-76. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b00193.

25. Zhao Y., Sun Q., Zhang X., Baeyens J., Su H. Self-assembled selenium nanoparticles and their application in the rapid diagnostic detection of small cell lung cancer biomarkers // Soft. Matter. 2018. Vol. 14, N 4. P. 481–489. DOI: 10.1039/c7sm01687e / Zhao Y, Sun Q, Zhang X, Baeyens J, Su H. Self-assembled selenium nanoparticles and their application in the rapid diagnostic detection of small cell lung cancer biomarkers. Soft. Matter. 2018;14(4):481-9. DOI: 10.1039/c7sm01687e.

Библиографическая ссылка:
Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Нанокомпозиты селена – перспективы применения в онкологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 81–86. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16517.

Bibliographic reference:
Shurygina IA, Shurygin MG. Nanokompozity selena – perspektivy primeneniya v onkologii (obzor literatury) [Selenium nanocomposites – the prospects of application in oncology]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:81-86. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16517. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 87–91
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 87–91

УДК: 616.98 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16612

РЕДКИЕ СЛУЧАИ ЛИСТЕРИОЗА НА ТЕРРИТОРИИ ТУЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ (клинический случай)

Т.В. ЧЕСТНОВА[*], М.А. ОСТАНИН[***], А.В. МАРИЙКО[*], Л.Р. КАРЛОВА[*], А.А. РУДНЕВА[**], В.А. ХРОМУШИН[*]

[*]ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет, медицинский институт», ул. Болдина, д. 128, г. Тула, Тульская область, 300012, Россия
[**]ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул.Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, Рязанская область, 390026, Россия
[***]ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1а, г. Тула, Тульская область, 300053, Россия

Аннотация. ***Актуальность проблемы:*** проблема листериозной инфекции, в настоящее время, актуальна в связи с тем что количество вспышек и людей пострадавших от данной инфекции растёт год от года. А её диагностика затруднительна из-за недостаточного количества дифференциальных признаков. Так же наблюдается достаточно низкая настороженность врачей в связи с низкой заболеваемостью листериозом. ***Цель исследования:*** исследование направлено на выявление наиболее значимых диагностических параметров, которые бы позволили осуществлять раннюю диагностику листериоза. ***Материалы и методы исследования:*** В данном исследовании были проанализированы два случая листериоза с учётом данных полученных при изучении всех случаев в прошлом. Исследование является обсервационным и относится к типу случай контроль. Статистического анализа данных не было произведено по причине малого объёма выборки. В исследовании использовались данные о диагностических признаках, которые были получены с использованием интеллектуальной системы при обработке массива данных о случаях листериоза. ***Результаты и их обсуждение и выводы.*** Среди всех диагностических признаков, как наиболее важные нами были выделены следующие параметры: пол, возраст, иммунный статус, данные эпидемиологического анамнеза, инкубационный период, группа крови, лейкоцитарная формула, свёртывающая система крови, уровень гемоглобина и СОЭ.

Ключевые слова: листериоз, листериозная инфекция, дифференциальная диагностика.

RARE CASES OF LISTERIOSIS IN THE TULA REGION (practical case)

T.V. CHESTNOVA[*], M.A. OSTANIN[***], A.V. MARIYKO[*], L.R. KARLOVA[*], A.A. RUDNEVA[**], V.A. KHROMUSHIN[*]

[*]Tula State University, Medical Institute, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia
[**]Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya St., 9, Ryazan, 390026, Russia
[***]Tula Regional Clinical Hospital, Yablochkova St., 1a., Tula,300053, Russia

Abstract: The problem of Listeria infection is currently relevant due to the fact that the number of outbreaks and people affected by this infection is growing year by year. Its diagnosis is difficult because of the insufficient number of differential signs. There is also a fairly low level of alertness of doctors due to the low incidence of listeriosis. Therefore, the study is aimed at identifying the most significant diagnostic parameters for early diagnosis of listeriosis. In this study, two cases of listeriosis were analyzed, taking into account the obtained data from the study of all cases in the past. The study is observational and belongs to the case control type. There was no statistical analysis of the data due to the small sample size. The study used data on diagnostic signs obtained using an intelligent system when processing an array of data on cases of listeriosis. Among all the diagnostic features, the following parameters were identified as the most important: gender, age, immune status, epidemiological history data, incubation period, blood type, leukocyte formula, blood clotting system, hemoglobin level and ESR.

Keywords: listeriosis, Listeria infection, differential diagnosis.

Актуальность. XX век ознаменовался снижение смертности от инфекционных заболеваний, однако ситуация с листериозом (впервые выявлен во Франции в 1892 году), говорит о том, что не все позиции инфекционными заболеваниями сданы. За 2018 год наблюдался рост заболеваемости листериозом на 44,4% в РФ, в связи с этим необходимо знание врачей различных специальностей о данной проблеме [5].

Первое задокументированное описание *L. monocytogenes* было сделано в 1911 году шведом *G. Hulphers*. В 1923 году *E. Murray* совместно с соавторами доказали, что *L. monocytogenes* является возбудителем листериоза для многих млекопитающих в том числе и для человека, также они дали более детальную характеристику этого микроорганизма [2,8]. Долгое время наблюдалась спорадическая заболеваемость листериозом (0,1-0,5 на 100 000 населения), поэтому пристального внимания учёных он не вызывал, но с конца 80-х годов 20-ого века были отмечены вспышки заболеваемости кишечной формой листериоза в США и западной Европе. Одной из возможных причин были неправильные условия хранения и обработки продуктов (мясо, молоко, сыр, квашенная капуста, свежие овощи). Летальность достигала 40% [4]. В России листериоз у животных регистрируется с 1956 года, а у человека с 1992 года [6].

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра листериоз относят к I классу – некоторые инфекционные и паразитарные болезни; блок (A30-49) – другие бактериальные болезни; код A32: A32.0 – листериоз кожи, A32.1 – листериозный менингит и менингоэнцефалит, A32.7 – листериозная септицимя, A32.8 – другие формы листериоза, A32.9 – листериоз неуточненный, A37.2 – неонатальный (диссеминированный) листериоз.

В настоящее время количество вспышек листе-

риоза растёт даже в странах со стабильно низкими показателями инфекционной заболеваемости, так в августе 2019 года была зарегистрирована вспышка листериоза на территории Испании в результате которой пострадало 44 человека, данная вспышка была вызвана листериями содержащимися в мясе. Другая вспышка произошла в период с декабря 2018 года по март 2019 на территории ЮАР в ходе которой пострадало 980 человек при этом 180 из них погибли, причиной вспышки так же стали бактерии содержащиеся в мясных продуктах местных производителей. В европейских странах вспышки листариоза начали учащаться с 2014 года и по данным *Европейского центра по контролю за заболеваниями (ECDC)* и *Европейской службы по безопасности продуктов (EFSA)* эти вспышки так же были вызваны листериями содержащимися в продуктах питания в частности в зёрнах кукурузы [7,9].

На основании исследований проведённых в Тульской области было выявлено, что наибольшая контаминация наблюдается в овощах с погрызами (26,6%), также высокими показателями контаминации обладают ранние овощи (15,5%) и зелень (17,7%). А в группе продуктов животного происхождения лидирующее место занимают мягкие сыры производства Франция, Германия, что составляет 22% от общего числа исследуемых продуктов. Наибольшее количество *L. monocytogenes* было выявлено при обследовании крупного рогатого скота, что составило 34,5% от общего количества исследуемых животных [5]. На территории Тульской области в период с 1995 по 2001 год было выявлено 224 случая листериоза, анализирую данные за этот период было выявлено, что чаще всего болеют люди с *0(I)* группой крови и отрицательным *Rh(-)* и в большинстве случаев происходят нарушения в свёртывающей системе крови (АЧТВ, фибриноген, МНО, протромбин). С 2006 по 2018 год был выявлен 1 случай листериоза в 2017 году. В 2019 году было выявлено 2 случая, которые закончились выздоровлением пациентов. Данные клинические случаи будут представлены ниже. Такое падение заболеваемости можно объяснить недостатком лабораторной диагностики в связи с чем большая часть случаев просто не выявляется. При кишечной форме листериоза у детей мальчики заболевают на 15% чаще, чем девочки, а культуры патогенных листерий чаще выделяются от больных с первой группой крови и отрицательным резус фактором. Также было установленно, что чем выше содержание железа в крови тем выше уровень вирулентности листерий. Так у 85% больных листериозом был отмечен высокий уровень гемоглобина (от 140 до 150 г/л) [1]. Наблюдались изменения в свёртывающей системе крови: увеличение фибриногена (до 5-ти г/л), протромбиновый индекс больше 100% [7].

Цель исследования – привлечь внимание к проблеме диагностики листериоза и разработать прогностическую матрицу с минимальным набором симптомов, позволяющих с высокой вероятностью диагностировать листериоз.

Материалы и методы исследования. С учётом ретроспективных данных, полученных при изучении всех предыдущих случаев, проанализированы два случая листериоза. Больные находились на лечении в ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Д.Я. Ваныкина» и ГУЗ «Тульский областной перинатальный центр». Данное исследование обсервационное и его можно отнести к исследованиям типа случай – контроль, так как оно направлено на выявление характерных признаков листериоза, отличающих его от других инфекционных заболеваний. Произведена выборка всех случаев листериоза регистрируемых на территории Тульской области за 2019 год не зависимо от пола и возраста больных.

Критерии включения в исследование: обнаружение листерий в посевах биологических материалов.

Критерии исключения: отсутствие листерий в посевах.

Были изучены и проанализированы данные из медицинских карт стационарного больного (форма учёта № 003/у), способы выявления, клиническая картина, лечение и исход заболевания в предложенных случаях. Статистическая обработка данных не производилась по причине не значительного объёма выборки.

Результаты и их обсуждение. Было создано программное обеспечение, которое осуществляет поиск связей по алгоритму *алгебраической модели конструктивной логики* (АМКЛ). Проанализировав массив данных, который был загружен в данную *интеллектуальную систему* (ИС), получен результат о том, что наибольшее значение имеют: время начала заболевания, группа крови и резус фактор, возраст, пол, показатели гемодинамики (*Hb*, АЧТВ, фибриноген, МНО, протромбин); данные анамнеза (клинического и эпидемиологического). Данные по этим основным показателям помогут программе строить наиболее точные прогностические модели, а значит сбор и накопление этой информации имеет большую ценность. Важность перечисленных групп факторов подтверждается и другими исследованиями.

Первый клинический случай: Ребёнок *N.* 11.10.19 сразу после родов в тяжёлом состоянии был доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Околоплодные воды зелёного цвета, зловонны. Тяжёлое состояние было обусловлено *дыхательной недостаточность* (ДН) 2-ой степени на фоне респираторного дистресс-синдрома новорождённых, недоношенности, течения внутриутробной инфекции. Оценка по шкале Апгар: 5/7 балов.

В отделении начата искусственная вентиляция лёгких, но 13.10.19 был переведён на самостоятельное дыхание в связи с удовлетворительной механикой дыхания. В отделении начата инфузионная, антибактериальная терапия султасином (75 мг/кг/сут 2 р/сут, а также гентамицин 2,5 мг/кг/8 часов. С 14.10.19 доза Султасина увеличена до 150 мг/кг/сут; с 17.10.19 – 20 мг/кг/сут.

Был переведён в ОВНД ГУЗ «ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина». На момент перевода состояние тяжёлое, обусловлено течением инфекционного процесса, ДН 1-ой степени, недоношенностью, невроло-

гической симптоматикой с положительной динамикой. Сохраняется мышечная дистония. Рефлексы новорождённых ослаблены, быстро истощается. Печень увеличена на 1 см, селезёнка не пальпируется.

По *общему анализу крови* на 11.10.19 не значительное снижение уровня сегментоядерных нейтрофилов до 43% (при норме 45-80%), выраженный лимфоцитоз 42% (при норме в 12-36%).

На 13.10.19 наблюдается повышение уровня лейкоцитов 25,5×10^9/л при верхней границе нормы в 24,5×10^9/л.

На 16.10.19 так же происходит повышение уровня лейкоцитов до 41,8×10^9/л и превышения уровня моноцитов 18% при норме 2-12%.

От 18.10.19 лейкоцитоз 31,9×10^9/л, повышен уровень лимфоцитов — 61%.

От 21.10.19; 28.10.19; 06.11.19 наблюдается лимфоцитоз 55%, 61% и 56% соответственно.

От 06.11.19 повышается уровень эозинофилов 12%. Группа крови 0(I) *Rh*(+).

По *биохимическому анализу крови* на 11.10.19: общий белок снижен — 37,6 г/л (при норме 47-72 г/л), АЛТ выше нормы — 149,5 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), *С*-реактивный белок так же повышен и составляет 72,2 г/л.

На 13.10.19 общий белок снижен 37,6 г/л, общий билирубин повышен и составляет 111,8 мкмоль/л (при норме 17-68 мкмоль/л), повышен уровень мочевины 10,4 мкмоль/л (при норме 2,5-4,5 мкмоль/л), повышен АСТ 133,0 Ед/л (при норме до 40 Ед/л), *С*-реактивный белок так же повышен и составляет 63,7 г/л. Билирубин общий от 15.10.19 составил 229,5 мкмоль/л, а на 16.10.19 показатель был равен 183,6 мкмоль/л.

Общий анализ ликвора от 14.10.19: ликвор имеет неполную прозрачность, кровянистый, образует осадок свежих эритроцитов после центрифугирования. Белок – 0,23 г/л, Глюкоза – 1,59 ммоль/л, наблюдается цитоз – 75 клеток в мкл (лимфоциты – 30, нейтрофилы – 45). Эритроциты сплошь в камере. Анализ от 18.10.19 показал, что цвет светло-жёлтый, прозрачность полная, осадка после центрифугирования – нет. Белок – 0,14 г/л, глюкоза – 1,98 ммоль/л. Цитоз – 21 клеток в мкл (лимфоциты – 8, нейтрофилы – 13).

Посев крови на стерильность от 11.10.19 показал наличие *L. monocytogenes* 10^7. Выделенная культура чувствительна к ампициллину, бензилпенициллину, ко-тримоксазолу, меропенему.

При посев мокроты высеяна *L. monocytogenes* 10^2.

В желудочном содержимом *L. Monocytogenes* – 10^2.

В кале *L. monocytogenes* – 10^6.

При посеве ликвора от 14.10.19 культура не выделена. Посевы крови от 18.10.19 и от 28.10.19 стерильны.

Состояние при выписке удовлетворительное.

Резюме. В данном клиническом случае затруднительным является то, что собранно мало данных о гемодинамике новорожденного, нет данных о содержании фибриногена и протромбина, а общий анализ крови и биохимический анализ крови дают представление об интоксикации и течении инфекционного процесса. Листериоз может вызывать нарушения свёртывающейся системы крови, что может привести к тромбоэмболии и летальному исходу в период реконвалесценции, поэтому рекомендуется наблюдение за показателями гемодинамики. Одним из немногих признаков, по которым можно заподозрить листериоз, является моноцитоз, который фиксируется в общем анализе крови, также стабильны показатели гемоглобина на фоне течения инфекционного процесса.

Второй клинический случай: Пациентка Х в возрасте 35 лет поступила в инфекционное отделение ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница» 23.04.19 с жалобами на повышение температуры до 38-39 *°С* , тошноту, рвоту, желтушное окрашивание кожи, склер, сухой кашель.

Из анамнеза заболевания: со слов пациентки заболевание началось 18.04.19 — вечером было отмечено повышение температуры тела до 38 *°С*, сухой редкий кашель.

19.04.19 было отмечено повышение температуры тела до 39 *°С*, рекомендован приём жаропонижающих препаратов (свечи «Цефекон»).

22.04.19 появилось желтушное окрашивание кожи, склер, рвота. Обратилась в перинатальный центр (беременность 23 недели), обследована: ультразвуковое исследование области брюшной полости выявило умеренную гепатомегалию при этом данных за механическую желтуху обнаружено не было. При ультразвуковом исследование плода патологии не обнаружено.

В общем анализе крови было выявлено снижение количества тромбоцитов до 104×10^9/л, лейкоциты в норме для второго триместра беременности (9,2×10^9/л). В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня АСТ (112 Ед/л) и АЛТ (108 Ед/л), а так же повышение общего билирубина до 86,2 мкмоль/л. Была направлена в инфекционное отделение ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница».

Общее состояние на момент поступления – средней тяжести. Склеры и кожные покровы умеренно иктеричны. Менингеальных знаков нет. В зеве была замечена лёгкая гиперемия дужек, налётов нет. Увеличения периферических лимфоузлов не наблюдалось. Печень и селезёнка не увеличены.

Данные лабораторных исследований: Для сравнения показателей ниже будут приведены данные биохимического анализа крови и общего анализа крови при поступлении и при выписки пациентки, так же были выбраны только те показатели по которым наблюдаются отклонения от нормы.

От 23.04.19 были получены следующие показатели: СОЭ – 34 мм/час (норма 2-17 мм/час), гематокрит (*Ht*) – 33,5% (норма 35-47%), средняя концентрация *Hb* в *RBC* (МСНС) – 370 г/л (норма 300-350 г/л), лейкоциты (*WBC*) – 9,8×10^9/л (норма 4-9×10^9/л), тромбоциты – 86×10^9/л (норма 150-400×10^9/л).

От 30.04.19. были получены следующие показатели: СОЭ – 36 мм/час, лейкоциты (*WBC*) – 23,2×10^9/л, ширина распределения эритроцитов (*RDW*) – 15,2% (норма 11,6-14,8), средний объем

тромбоцитов (*MPV*) – 12,8 *fl* (норма 7,4-10,6), нейтрофилы в % – 75,9% (норма 47-70%), нейтрофилы в абс. ед. – 17,6×10^9/л (норма 2-5,3×10^9/л), эозинофилы в % – 0,1% (норма 1-5%), эозинофилы в абсолютных единицах – 0 (норма 0,02-0,3×10^9/л), моноциты в абсолютных единицах – 0,7×10^9/л (норма 0,2-0,6), лимфоциты в абсолютных единицах – 4,8×10^9/л (норма 1,2-3×10^9/л).

Биохимический анализ крови: От 23.04.19 были получены следующие результаты: мочевая кислота – 478 мкмоль/л (норма 137,18-363 мкмоль/л), щелочная фосфатаза 228 Е/л (норма 30-120 Е/л), билирубин прямой – 28,9 мкмоль/л (норма 0-5), билирубин общий – 86,8 мкмоль/л (норма 1,7-21), общий белок – 64 г/л (норма 65-85 г/л), АСТ – 116,4 Е/л (норма 1-31 Е/л), АЛТ – 126,4 Е/л (норма 1-34 Е/л), натрий в крови 135 ммоль/л (норма 136-150 ммоль/л), СРБ – 414,7 мг/л (норма 0-5 мг/л).

От 30.04.19 были получены следующие результаты: щелочная фосфатаза – 381 Е/л, билирубин прямой – 47,8 мкмоль/л, билирубин общий – 63,6 мкмоль/л, *С*-реактивный белок – 134,4 мг/л, общий белок – 60,8 г/л, альбумин – 31,4 г/л (норма 35-52 г/л), АСТ – 43 Е/л.

Исследования системы гемостаза: При поступлении от 23.04.19 были отмечены высокие показатели АЧТВ (37,6 сек., при верхней границе нормы в 36,6 сек.) и МНО (1,28 при верхней границе нормы 1,15).

От 25.04.19. наблюдались низкие показатели протромбинового времени – 9,7 сек. при нижней границе нормы 9,8 сек. Показатели МНО оставались низкими как в анализе от 25.04.19., так и в анализе от 26.04.19.

27.04.19. и 30.04.19. показатели системы гемостаза находились в пределах нормы.

Посев крови на стерильность от 24.04.19. показал наличие *L. monocytogenes* 10^7. Выделенная культура чувствительна к ампициллину, бензилпенициллину, цефтриаксону.

По данным ультразвукового исследования брюшной полости от 26.04.19. была выявлена умеренная спленомегалия, ультразвуковое исследование почек показало наличие солевого диатеза правой почки. *Медикаментозное лечение:* цефтриаксон/сульбактам, с 29.04 ампициллин/сульбактам 3,0×3 раза внутривенно капельно на физиологическом растворе, метоклопрамид, дротаверин, свечи цефекон, гептрал.

Рекомендован перевод в Тульский областной перинатальный центр с целью лечения угрозы прерывания беременности. На момент перевода состояние тяжёлое, сохраняется повышенная температура (38 *°C*). Уровень интенсивности желтухи понижен. Выделения из половых путей, содержащие кровь, схваткообразные боли в животе.

Резюме. В данном клиническом случае можно отметить появление желтухи, тошноты и рвоты на ранних этапах заболевания, что говорит об общей интоксикации и интоксикационных поражениях печени в частности. Что в свою очередь подтверждается на ультразвуковом исследовании брюшной полости увеличением размеров печени.

В эпидемиологическом анамнезе нельзя отметить ничего, что могло бы дать повод к подозрению листериоза. В общем анализе крови можно отметить повышенную концентрацию гемоглобина в эритроцитах на начальных этапах заболевания, что может стать поводом к подозрению листериоза. Так же в общем анализе крови можно отметить высокие показатели СОЭ, лейкоцитоз, моноцитоз, лимфоцитоз. В биохимическом анализе крови отмечается повышение АЛТ, АСТ, общего билирубина, снижение общего белка, низкие показатели альбумина, повышение уровня мочевой кислоты в крови, гипонатриемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, высокие показатели *С*-реактивного белка. Все перечисленные выше показатели подтверждают течение тяжёлых интоксикационных процессов в печени, поражение почек, течение воспалительного процесса. Повышение уровня АЧТВ и МНО в анализе свёртывающей системы крови, так же может стать поводом к подозрению листериоза.

Заключение. На основании приведённых нами клинических случаев, была составлена таблица наиболее значимых диагностических параметров, с помощью которых можно предположить наличие листериоза у пациента (табл.).

Таблица

Наиболее значимые диагностические признаки листериоза

Диагностические параметры	Значения диагностических параметров
Пол	При кишечной форме у детей чаще болеют мальчики. Беременные женщины.
Возраст	Любой, но чаще всего дети до двух лет и люди в преклонном (65-75 лет) и старческом возрасте (75-90 лет).
Иммунный статус	В группу риска попадают люди со сниженным иммунитетом (беременные женщины, люди страдающие врождёнными или приобретёнными, а так же старческими иммунодефицитами, пациенты обладающие раковыми опухолями).
Данные эпидемиологического анамнеза	- Употребление в пищу продуктов, с высокой степенью вероятности, контаминированных листериями (овощи, мясные продукты, мясо птицы, морепродукты и рыба, мягкие сыры, кисломолочные продукты) - Контакты с больными животными, грызунами, сырым мясом и рыбой. - Контакт с человеком или лабораторными животными инфицированными листериозом. - Укусы клещей или других насекомых контаминированных листериозом. - Уборка в помещениях содержащих фекалии больных животных и грызунов.
Инкубационный период	При наличии эпидемиологического анамнеза в большинстве случаев от 7 до 28 дней.
Группа крови	В большинстве случаев 0(I) и *Rh*(-)
Лейкоцитарная формула	Лимфоцитоз и моноцитоз (в связи с тем, что листерии паразитируют внутриклеточно, значение гуморального иммунитета снижается, а клеточного возрастает).
Свёртывающая система крови	Увеличение концентрации фибриногена, удлинение АЧТВ, увеличение протромбинового индекса и МНО.
Уровень гемоглобина	У большинства больных норма или выше нормы
СОЭ	Повышение

Два рассмотренных клинических случая под-

тверждают комплекс диагностических признаков, который были выявлены в результате исследования проведённого с использованием интеллектуальной системы и данных о 224 больных листериозом зарегистрированных в период с 1995 по 2001 годы.

В Тульской области за последние 10 лет наблюдается резкое снижение заболеваемости листериозом, что связано с его низкой выявляемостью из-за недостатка лабораторной диагностики. Данная ситуация опасна тем, что база данных не пополняется новыми случаями в достаточном объёме, а это значит, что произвести реальную оценку развития листериозной инфекции достаточно затруднительно.

Литература / References

1. Григорьев Ю.И., Честнова Т.В. Эпидемиологические аспекты изучения факторов, влияющих на вирулентность бактерий рода Listeria // Вестник новых медицинских технологий. 2002. № 1. С. 79–80 / Grigor'ev YuI, Chestnova TV. Epidemiologicheskie aspekty izucheniya faktorov, vliyayushchikh na virulentnost' bakteriy roda Listeria [Epidemiological aspects of studying factors that affect the virulence of Listeria bacteria]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;1:79-80 Russian.

2. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. Анализ временных рядов в прогнозировании пририродно-очаговых инфекций // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 1-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5324.pdf (дата обращения 30.11.2015). DOI: 10.12737/17087 / Evstegneeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. Analiz vremennykh ryadov v prognozirovanii pririrodno-ochagovykh infektsiy [Time series analysis in forecasting pririrodno focal infections]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2015[cited 2015 Nov 30];4[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5324.pdf. DOI: 10.12737/17087.

3. Евстегнеева В.А., Честнова Т.В., Смольянинова О.Л. О нейросетевом моделировании и прогнозировании эпизоотий туляремии на территории Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 1-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin /E2014-1/5022.pdf (дата обращения 01.12.2014). DOI: 10.12737/7240 / Evstegneeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. O neyrosetevom modelirovanii i prognozirovanii epizootiy tulyaremii na territorii Tul'skoy oblasti [About neural network modeling and prediction epizootic tularemia at tula state territory]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014[cited 2014 Dec 1];1[about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/5022.pdf. DOI: 10.12737/7240.

4. Ибрагимова М.А. Современные аспекты листериозной инфекции (обзор литературы) // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. 2016. № 1. С. 84–91 / Ibragimova MA. Sovremennye aspekty listerioznoy infektsii (obzor literatury) [Modern aspects of listeriosis infection (literature review)]. Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey. 2016;1:84-91. Russian.

5. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации в 2017-2018 гг. Часть 3. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2018 / Informatsionnyy sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov. Infektsionnaya zabolevaemost' v sub"ektakh Rossiyskoy Federatsii v 2017-2018 gg. Chast' 3 [Informational collection of statistical and analytical materials. Infectious diseases in the subjects of the Russian Federation in 2017-2018. Part 3.]. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2018. Russian.

6. Логвинов С.И., Смольянинова О.Л., Терехина Л.А. Системный анализ воздействия биотических и абиотических факторов при прогнозировании природно-очаговых инфекций в Тульской области методами эвристической самоорганизации // Вестник Тульского государственного педагогического университета им. Л.Н. Толстого. 2005. №2. С. 153–161 / Logvinov SI, Smol'yaninova OL, Terekhina LA. Sistemnyy analiz vozdeystviya bioticheskikh i abioticheskikh faktorov pri prognozirovanii prirodno-ochagovykh infektsiy v Tul'skoy oblasti metodami evristicheskoy samoorganizatsii [System analysis of the impact of biotic and abiotic factors in predicting natural focal infections in the Tula region using heuristic self-organization methods]. Vestnik Tul'skogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. L.N. Tolstogo. 2005;2:153-61. Russian.

7. Сайт роспотребнадзора «О вспышке листериоза в Испании». URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12477&sphrase_id=1927446 (дата обращения 14.01.20) / Website of Rospotrebnadzor "about the outbreak of listeriosis in Spain". URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12477&sphrase_id=1927446 (accessed 14.01.20) Website of Rospotrebnadzor "about the outbreak of listeriosis in Spain". URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12477&sphrase_id=1927446 (accessed 14.01.20). Russian.

8. Честнова Т.В., Смольянинова О.Л., Логвинов С.И. К вопросу о выборе метода математического анализа с целью прогнозирования заболеваемости лептоспирозом // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №4. С. 18–21 / Chestnova TV, Smol'yaninova OL, Logvinov SI. K voprosu o vybore metoda matematicheskogo analiza s tsel'yu prognozirovaniya zabolevaemosti leptospirozom [On the question of choosing a method of mathematical analysis for predicting the incidence of leptospirosis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;4:18-21. Russian.

9. Junttila J.R., Niemela S.I., Hirn J. Minimum growth temperatures of Listeria monocytogenes and non-haemolytic listeria // J Appl Bacteriol. 1988. Vol. 65, N4. P. 321–327 / Junttila JR, Niemela SI, Hirn J. Minimum growth temperatures of Listeria monocytogenes and non-haemolytic listeria. J Appl Bacteriol. 1988;65(4):321-7.

10. Murray E.G.D., Webb R.A., Swann M.B.R. A disease of rabbits characterized by large mononuclear leucocytosis caused by a hitherto und escribed bacillus Bacterium monocytogenes (n.sp.) // J Pathol Bacteriol. 1926. Vol. 29. P. 407–439 / Murray EGD, Webb RA, Swann MBR. A disease of rabbits characterized by large mononuclear leucocytosis caused by a hitherto und escribed bacillus Bacterium monocytogenes (n.sp.). J Pathol Bacteriol. 1926;29:407-39.

Библиографическая ссылка:
Честнова Т.В., Останин М.А., Марийко А.В., Карлова Л.Р., Руднева А.А., Хромушин В.А. Редкие случаи листериоза на территории Тульской области (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 87–91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16612.

Bibliographic reference:
Chestnova TV, Ostanin MA, Mariyko AV, Karlova LR, Rudneva AA, Khromushin VA. Redkie sluchai listerioza na territorii Tul'skoy oblasti (klinicheskiy sluchay) [Rare cases of listeriosis in the tula region (practical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:87-91. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16612. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 92–99

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 92–99

УДК: 61 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16389

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА СТЕВИИ (*STEVIAREBAUDIANA* – МЕДОВАЯ ТРАВА, СЕМЕЙСТВО ХРИЗАНТЕМОВЫХ)

В.В. ПЛАТОНОВ[*], А.А. ХАДАРЦЕВ[**], Г.Т. СУХИХ[***], М.В. ВОЛОЧАЕВА[***], И.В. ДУНАЕВА[**]

[*] ООО «Террапроминвест», 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, геникологии и перинатологии им. В.И.Кулакова, ул. Опарина, д. 4, г. Москва, 117198, Россия.

Аннотация. Впервые выполнена хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта стевии – медовой травы, позволившая идентифицировать в его составе60 соединений, для которых получены масс-спектры, структурные формулы, рассчитан структурно-групповой состав. Основу экстракта составляют стероидные соединения, среди которых: 30.1(*Lupeol, trifluoroacetate*); 12.1 (*24-Norursa-3,12-diene*); 6.0 (*Betulin*); 14.8 (*l-Inositol*); 2.46 (*Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3.β.)*); 1.82 (*Vitamin E*);5.6 (*Humulane-1,6-dien-3-ol*);1.95 (*Retinol*); 0.46 (*Retinal*), (мас.% от суммы стеринов), общее содержание которых в экстракте – 38.95%. Достаточно высокое содержание углеводородов (18.19%мас.% от экстракта): среди них – 18.0 (C_{19}, C_{20}) – алкинов; 1.6 (C_{20})алкенов) и 21.3 алканов (C_{20}, C_{23}, C_{29}, C_{32}, C_{44}),(мас.% от суммы углеводородов); идентифицированы *9-Eicosyn, 7-Octadecyn, 2-methyl, Phthalan, 2-Hexadecen, 3,7,11,15-tetramethyl, [R-[R*,R*-(E)]]; 4-Methyldocosan, 2-methyloctacosan, Tetratetracontan* и др. На долю гликозидов приходится 12.2(мас.% от экстракта)и они представлены: *D-Allose и β-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro*. Фенолы на 72.6 (мас.% от суммы фенолов) представлены (*Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetat*) и 27.4% (*2-Methoxy-4-vinylphenol*). Структуры кетонов образованы фураном (*2(3H)-Furanone, 5-methyl*) и пираном (*4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl*), а также фрагментами *Tetrahydrocyclopenta* и *2,6,6-Trimethylcyclohexana*. Среди карбоновых кислот доминируют: *n-Hexadecanoicacid* (55.3); *9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)- (28.1); Salicylicacid* (9.7) и 9,12-*Octadecadienoic acid (Z,Z)- (6.9)* (мас.% от суммы кислот). Альдегиды представлены только *Benzofuran-2-carboxaldehyd* (0.81 мас.% от экстракта); спирты (5.91 мас.% от экстракта):*1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.α,4a.α,7.β,7a.β,7b.α)]; 1,2,3,5-Cyclohexanetetrol, (1.α,2.β,3.α,5.β.); 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, 1-Tetradecanol; 1H-Cycloprop[e]azulen-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.α,4.β,4a.β,7.α,7a.β,7b.α.)]; 1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis*, и др. Среди сложных эфиров, количество которых – 16.18 (мас.% от экстракта) доминирует содержание *n-Butyricacid 2-ethylhexyl ester*, составляющий 93.6 (мас.% от эфиров).

Ключевые слова: медовая трава (стевия), этанольный экстракт, хромато-масс-спектрометрия.

CHEMICAL COMPOSITION OF AN ETHANOL STEVIA EXTRACT (STEVIAREBAUDIANA - HONEY GRASS, CHRISANTEM FAMILY)

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

[*]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. For the first time, chromato-mass spectrometry of the ethanol extract of stevia - honey grass was performed. As a result, 60 compounds were identified in its composition, their mass spectra and structural formulas were obtained, and the structural group composition was calculated. The basis of the extract is steroid compounds, among which: 30.1(*Lupeol, trifluoroacetate*); 12.1 (*24-Norursa-3,12-diene*); 6.0 (*Betulin*); 14.8 (*l-Inositol*); 2.46 (*Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3.β.)*); 1.82 (*Vitamin E*);5.6 (*Humulane-1,6-dien-3-ol*);1.95 (*Retinol*); 0.46 (*Retinal*), (wt. % of the amount of sterols), the total content of which in the extract is 38.95%. A fairly high content of hydrocarbons (18.19% wt. % of the extract): among them - 18.0 (C_{19}, C_{20}) - alkynes; 1.6 (C_{20}) alkenes) and 21.3 alkanes (C_{20}, C_{23}, C_{29}, C_{32}, C_{44}), (wt.% of the sum of hydrocarbons). We identified *9-Eicosyn, 7-Octadecyn, 2-methyl, Phthalan, 2-Hexadecen, 3,7,11,15-tetramethyl, [R-[R*,R*-(E)]]; 4-Methyldocosan, 2-methyloctacosan, Tetratetracontan* and al. The share of glycosides is 12.2 (wt. % of the extract) and they are presented: *D-Allose и β-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro*. Phenols at 72.6 (wt. % of the sum of phenols) are presented *Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetat* and at 27.4% - *2-Methoxy-4-vinylphenol*. Ketone structures are formed by furan (*2(3H)-Furanone, 5-methyl*) and pyran (*4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl*), as well as fragments of. *Tetrahydrocyclopenta* and *2,6,6-Trimethylcyclohexana*. Among the carboxylic acids dominate: *n-Hexadecanoicacid* (55.3); *9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)- (28.1); Salicylicacid* (9.7) and 9,12-*Octadecadienoic acid (Z,Z)- (6.9)* (wt.% of the amount of acids). Aldehydes are represented only by *Benzofuran-2-carboxaldehyd* (0.81 wt.% from the extract); alcohols (5.91 wt.% from the extract): *1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.α,4a.α,7.β,7a.β,7b.α)]; 1,2,3,5-Cyclohexanetetrol, (1.α,2.β,3.α,5.β.); 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, 1-Tetradecanol; 1H-Cycloprop[e]azulen-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.α,4.β,4a.β,7.α,7a.β,7b.α.)];1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis*, and al. The number of esters 16.18 (wt. % from the extract), the content of *n-Butyricacid 2-ethylhexyl ester* dominates, it is 93.6 (wt. % from esters).

Keywords: honey grass (stevia), ethanol extract, chromato-mass spectrometry.

Введение. Согласно [1-10] в органическом веществе стевии обнаружены: терпены, флавоноиды, дитерпеновые гликозиды: стевиолбиозид, ребаудиозид А-Е, дулькозид А. Основными химическими веществами являются: апигенин, аустроинулин, авикуларин, β-ситостерин, кофейная кислота, кампестерол, кариофиллен, центауреидин, хлорогеновая, муравьиная, гумновые кислоты, хлорофилл, космосиин, цинарозид, даукостерол, дулькозид АВ, фоеникулин, гиббереллин, индол-3-аистонитрил, исокуерцитрин, изостевиол, кампферол, каурин, лупеол, лютеолин, квериентин, куерцитрин, скополетин, стеребин АГ, стевиол, стевтолбиозид, стевиомонозид, стевиозид-3, стигмастерол, умбеллиферон и ксантофилл. Минеральная часть обогащена солями кальция, магния, калия, фосфора, цинка, железа, кобальта, марганца. Препараты стевии проявляют гипогликемическое, гипотензивное (снижают артериальное давление), кардиотоническое, антимикробное, антибактериальное, противогрибковое, противовирусное, противодрожжевое, мочегонное, сосудорасширяющее, ранозаживляющее, тонизирующее фармакологическое действие. Стевия положительно влияет на деятельность печени и поджелудочной железы, повышает физическую и умственную работоспособность, при регулярном употреблении снижает содержание глюкозы в крови, укрепляет кровеносные сосуды, тормозит рост новообразований, улучшает регенерацию клеток и коагуляцию крови, выводит из организма радионуклиды, понижает содержание холестерина. Для отвара листьев стевии отмечено умеренное противоопухолевое действие, что объясняется ограничением процесса инвазии опухолевых клеток и как следствие – рост опухоли, не исключена возможность тормозящего действия препаратов стевии на метастазирование злокачественных новообразований.

Цель исследования – подробное изучение химического состава этанольного экстракта ствии–медовой травы методом хромато-масс-спектрометрии с целью углубления наших познаний в данном вопросе, идентификации соединений, определяющих состав органического вещества стевии, получение их масс-спектров и структурных формул, выявление взаимосвязи состава последнего с особенностями фармакологических свойств стевии, указанных в различных литературных источниках.

Материалы и методы исследования. Исходным сырьем служил травяной порошок стевии, который подвергался исчерпывающей эстракции этанолом с массовой долей 95%. По окончании процесса экстракции в аппарате Сосклета этанол отгонялся под вакуумом в роторном испарителе *RE-52AARotaryEvaporator*, модель *Ul 2000E*, остатокв виде зеленого маслянистого продукта был изучен хромато-масс-спектрометрией.

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

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка *ZB-5MS* (30 м×0.25 мм×0.25 мкм), температура инжектора 280 ℃, 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 ℃, соответственно, *электронная ионизация* (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результат и их обсуждение. Хроматограмма этанольного экстракта ствии – медовой травы дана на рис. 1

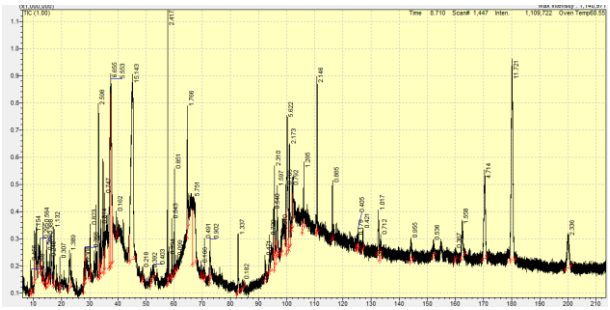


Рис. 1. Хроматограмма

Качественный состав и количественное содержание соединений, идентифицированныхв этанольном экстракте ствииприведен в табл., данные которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Согласно результатам последнего его основу представляют (мас.% от экстракта): стероидные соединения (38.95), сложные эфиры (16.18), углеводороды (18.19), гликозиды (12.20), спирты (5.91), карбоновые кислоты (3.57), кетоны (2.63), фенолы (1.13), альдегиды (0.81). Среди стероидных соединений доминируют: *Lupeol, trifluoroacetate, l-Inositol, Humulane-1,6-dien-3-ol, Squalen, Betulin, 24-Norursa-3,12-diene, β-Sitosterol, VitaminE, Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.β); Thunbergol, Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3.β); 26-Dehydroxy-dihydropseudoprogenin, Phytol, Retinolu Retinal*. Углеводороды (от C_{20} до C_{44}) на (21.3) представлены алканами и изоалканами; (17.97) – алкинами (C_{19}, C_{20}); количество алкенов (C_{20}) – (1.59), (мас.% от суммы углеводородов). Идентифицированы: *D-Allose* и *β-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro*, составляющие (54.5 и 45.5) мас.% от их суммы, равной 12.2 (мас.% от экстракта). Среди карбоновых кислот превалируют: *Hexadecanoicacid* (55.31) и *9,12,15-Octadecatrienoic acid* (линоленовая) (*Z,Z,Z*) – кислоты (28.13) (мас.% от суммы кислот); значительно содержание *Salicylicacid* (9.68) и 9,12,15-*Octadecatrienoic acid* (6.88).

Таблица

Список соединений

№	*Ret. time*	*% S*	*Compound name*
1	8.940	0.45	*2(3H)-Furanone, 5-methyl-*
2	9.369	0.27	*Ethylpipecolinate*
3	10.407	1.15	*Ethyl(dimethyl)isopropoxysilane*
4	12.323	0.30	*Tetrahydrocyclopenta[1,3]dioxin-4-one*
5	13.297	0.56	*Propionaldehyde, diethylhydrazone*
6	14.478	0.27	*Ethyl trans-3-methyl-2-oxiranecarboxylate*
7	14.701	0.39	*2,4,5-Trihydroxypyrimidine*
8	15.652	0.25	*Levoglucosenone*
9	17.218	1.13	*4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-*
10	19.318	0.31	*Salicylicacid*
11	22.780	1.39	*Phthalan*
12	27.931	0.31	*2-Methoxy-4-vinylphenol*
13	28.245	0.37	*5-oxoheptanoic acid, 4,4-dimethyl-*
14	30.136	0.82	*Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetate*
15	33.093	2.60	*Silane, [(1,1-dimethyl-2-propenyl)oxy]dimethyl-*
16	33.867	0.81	*Benzofuran-2-carboxaldehyde*
17	35.152	0.75	*4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)but-3-en-2-one*
18	37.361	6.65	*D-Allose*
19	37.508	5.55	*.beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-*
20	39.494	0.16	*1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]-*
21	45.226	15.15	*n-Butyric acid 2-ethylhexyl ester*
22	48.713	0.22	*9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-*
23	51.675	0.39	*5-Chloropentanoic acid, 2-isopropoxyphenyl ester*
24	52.653	0.40	*1,2,3,5-Cyclohexanetetrol, (1.alpha.,2.beta.,3.alpha.,5.beta.)-*
25	57.674	2.42	*9-Eicosyne*
26	58.025	0.29	*2-Hexadecene, 3,7,11,15-tetramethyl-, [R-[R*,R*-(E)]]-*
27	59.093	0.54	*3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol*
28	60.068	0.85	*7-Octadecyne, 2-methyl-*
29	60.696	0.10	*n-Propyl 5,8,11,14,17-eicosapentaenoate*
30	64.669	1.77	*n-Hexadecanoicacid*
31	66.706	5.75	*l-Inositol*
32	69.624	0.17	*1-Tetradecanol*
33	70.749	0.49	*Phytol*
34	72.733	0.90	*9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-*
35	82.711	1.34	*26-Dehydroxy-dihydropseudoprogenin-25-ene*
36	84.389	0.18	*Retinal*
37	92.327	0.47	*Andrographolide*
38	93.859	0.73	*1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis-*
39	95.317	0.54	*Methylsteviol*
40	95.646	2.31	*3,3a-Epoxydicyclopenta[a,d]cyclooctan-4.beta.-ol, 9,10a-dimethyl-6-methylene-3.beta.-isopropyl-*
41	96.684	1.60	*1H-Cycloprop[e]azulen-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha.,4.beta.,4a.beta.,7.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]-*
42	98.008	0.31	*4-Methyldocosane*
43	99.743	0.76	*Retinol*
44	100.153	5.62	*1,1,6-trimethyl-3-methylene-2-(3,6,9,13-tetramethyl-6-ethenye-10,14-dimethylene-pentadec-4-enyl)cyclohexane*
45	100.992	2.17	*Humulane-1,6-dien-3-ol*
46	101.975	0.79	*Thunbergol*
47	106.043	1.29	*2-methyloctacosane*
48	110.799	2.15	*Squalene*
49	116.262	0.88	*Dotriacontane, 1-iodo-*
50	125.375	0.40	*Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-*
51	127.089	0.42	*Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate*
52	132.621	1.02	*Eicosane, 1-iodo-*
53	133.328	0.71	*Vitamin E*
54	144.191	0.96	*Stigmasta-5,22-dien-3-ol, acetate, (3.beta.)-*
55	152.122	0.54	*.beta.-Sitosterol*
56	159.938	0.37	*Tetratetracontane*
57	162.410	1.56	*22.alpha.-Hydroxy-3,4-secostict-4(23)-en-3-oic acid*
58	170.338	4.71	*24-Norursa-3,12-diene*
59	180.098	11.72	*Lupeol, trifluoroacetate*
60	200.084	2.34	*Betulin*

Спирты имеют достаточно сложное строение, включая терпеновые фрагменты, типа: *1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.α,4a.α,7.β,7a.β,7b.α)]; 1H-Cycloprop[e]azulen-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-,[1aR-(1a.α,4.β,4a.β,7.α,7a.β, 7b.α)];* присутствуют также: *1,2,3,5-Cyclohexanetetrol, (1.α,2.β,3.α,5.β),3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, 1-Tetradecanol* (C_{14}), *1H-Benzocyclohepten-7-ol,2,3,4,4a,5,6, 7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis* и др.

Кетоны, в основном, представлены: *2(3H)-Furanone, 5-methyl, 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl* и *4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)but-3-en-2-one*.

Для фенолов обнаружены только два представителя, а именно, *2-Methoxy-4-vinylphenol* и *Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetate*, причем доля последнего составляет 72.6 (мас.% от суммы фенолов). Эфиры на 93.6 (мас.% от суммы эфиров) представлены *n-Butyricacid 2-ethylhexyl ester*, также присутствуют: *5-Chloropentanoic acid, 2-isopropoxyphenyl ester, n-Propyl 5,8,11,14,17-eicosapentaenoate, Ethylpipecolinate* и др.

Сравнительный анализ результатов структурно-группового состава этанольного экстракта стевии позволяет констатировать, что органическое вещество последней, с учетом приведенных выше литературных сведений, имеет достаточно сложный состав, что и определяет широкий спектр их фармакологического действия.

Масс-спектры и структурные формулы соединений этанольного экстракта стевииданы на рис. 2.

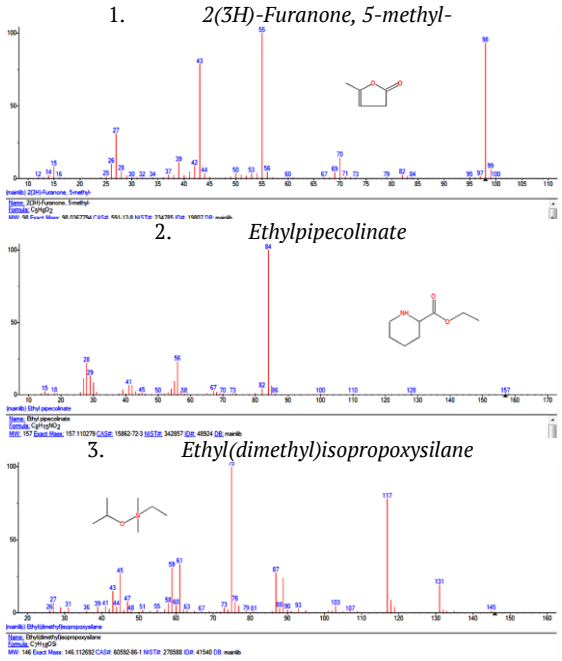
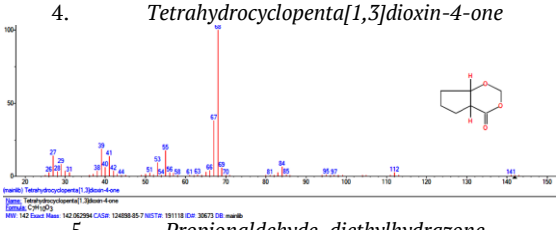
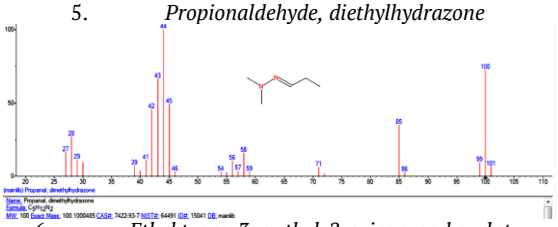


Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

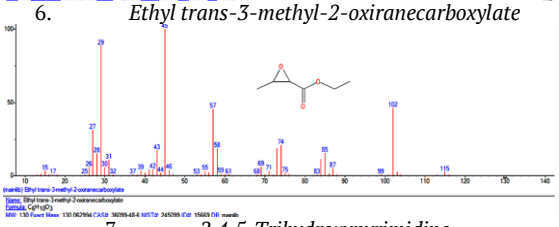
4. *Tetrahydrocyclopenta[1,3]dioxin-4-one*



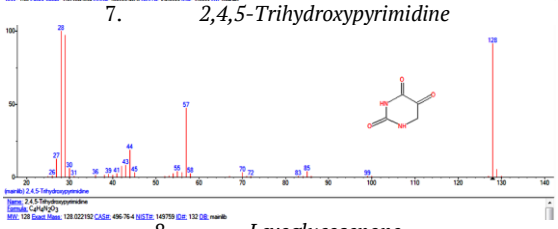
5. *Propionaldehyde, diethylhydrazone*



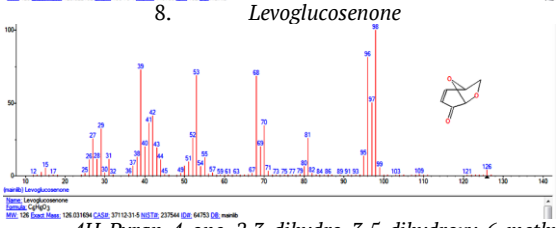
6. *Ethyl trans-3-methyl-2-oxiranecarboxylate*



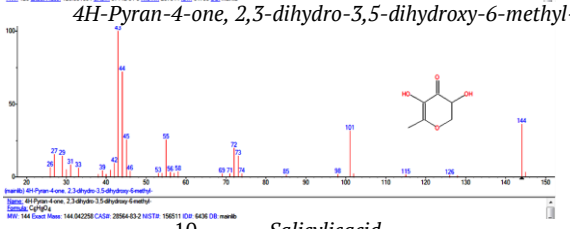
7. *2,4,5-Trihydroxypyrimidine*



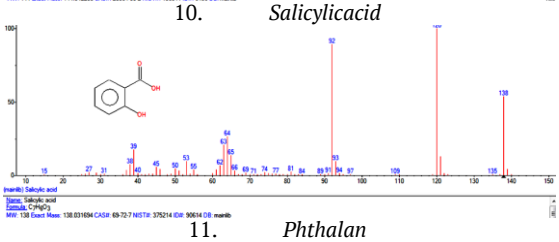
8. *Levoglucosenone*



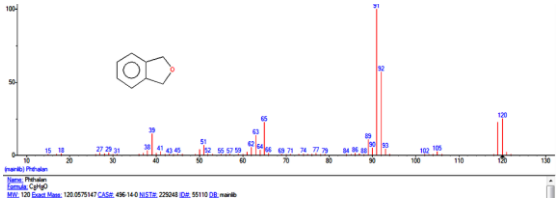
9. *4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-*



10. *Salicylicacid*

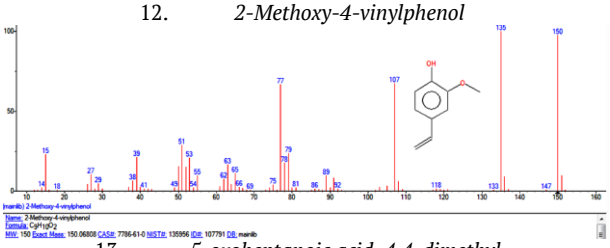


11. *Phthalan*

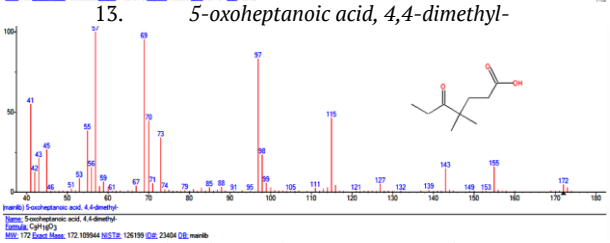


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

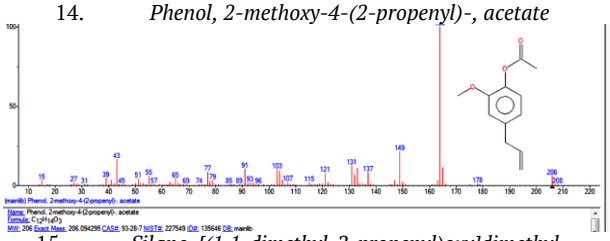
12. *2-Methoxy-4-vinylphenol*



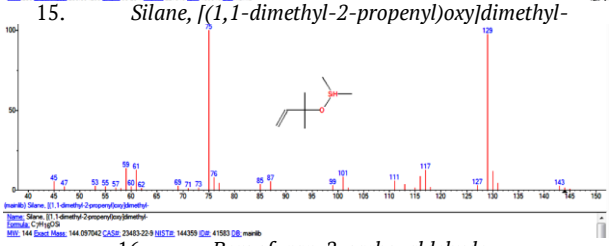
13. *5-oxoheptanoic acid, 4,4-dimethyl-*



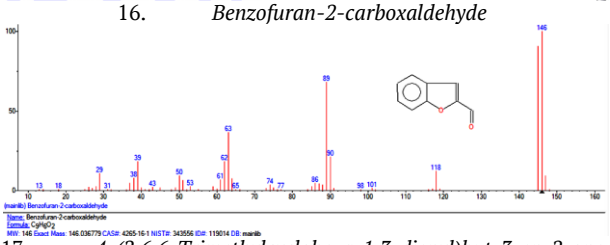
14. *Phenol, 2-methoxy-4-(2-propenyl)-, acetate*



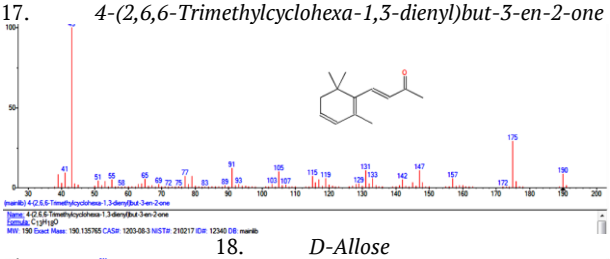
15. *Silane, [(1,1-dimethyl-2-propenyl)oxy]dimethyl-*



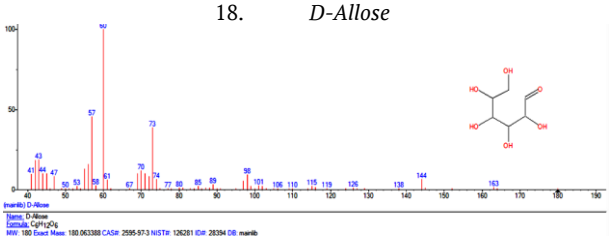
16. *Benzofuran-2-carboxaldehyde*



17. *4-(2,6,6-Trimethylcyclohexa-1,3-dienyl)but-3-en-2-one*

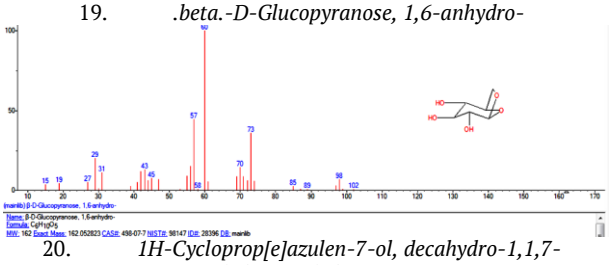


18. *D-Allose*

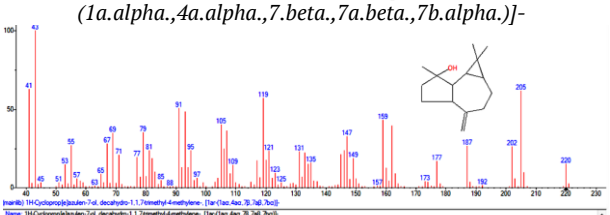


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

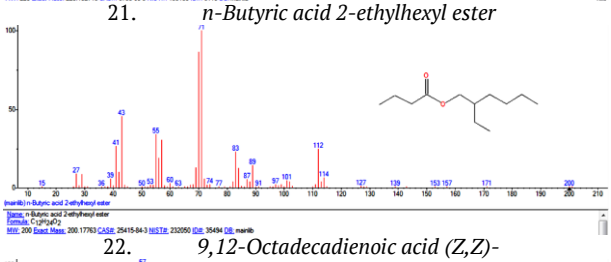
19. *.beta.-D-Glucopyranose, 1,6-anhydro-*



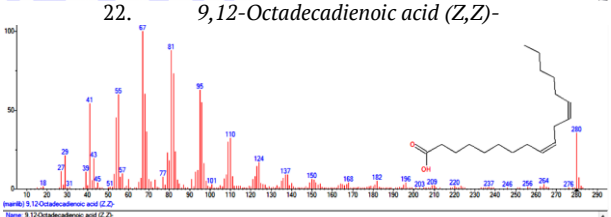
20. *1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]-*



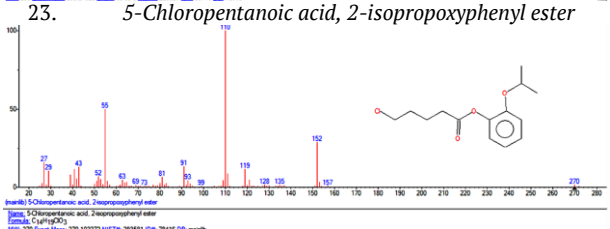
21. *n-Butyric acid 2-ethylhexyl ester*



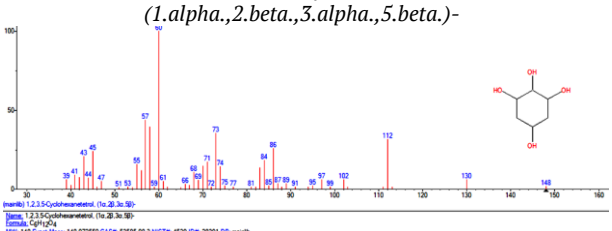
22. *9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-*



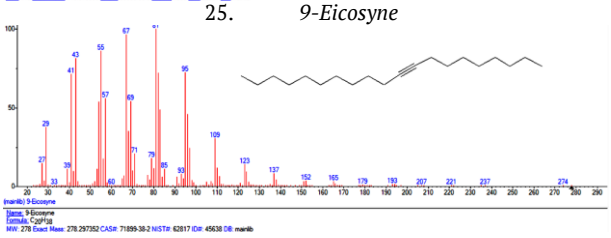
23. *5-Chloropentanoic acid, 2-isopropoxyphenyl ester*



24. *1,2,3,5-Cyclohexanetetrol, (1.alpha.,2.beta.,3.alpha.,5.beta.)-*

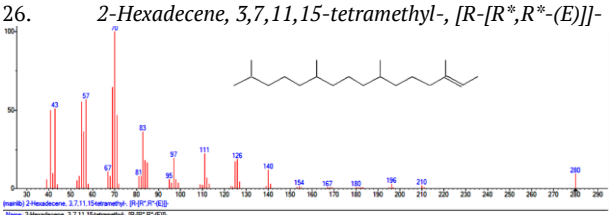


25. *9-Eicosyne*

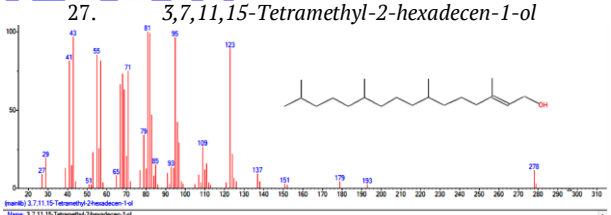


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

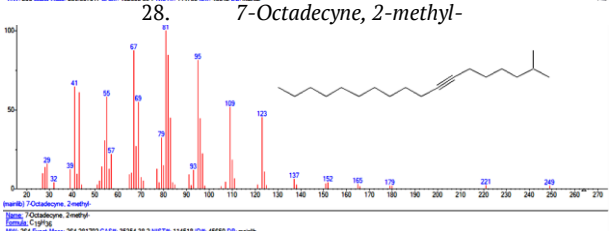
26. *2-Hexadecene, 3,7,11,15-tetramethyl-, [R-[R*,R*-(E)]]-*



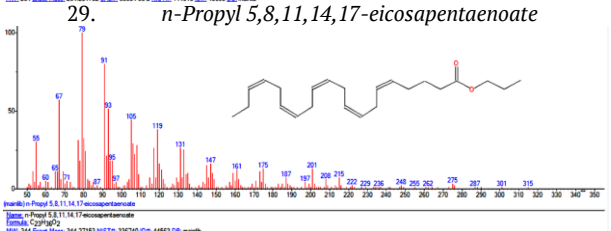
27. *3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol*



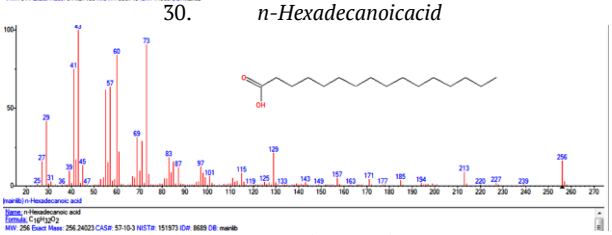
28. *7-Octadecyne, 2-methyl-*



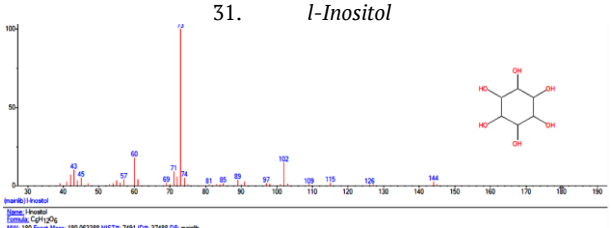
29. *n-Propyl 5,8,11,14,17-eicosapentaenoate*



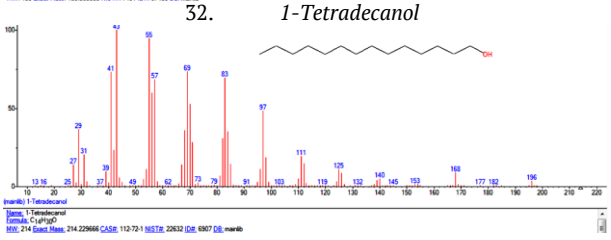
30. *n-Hexadecanoicacid*



31. *l-Inositol*

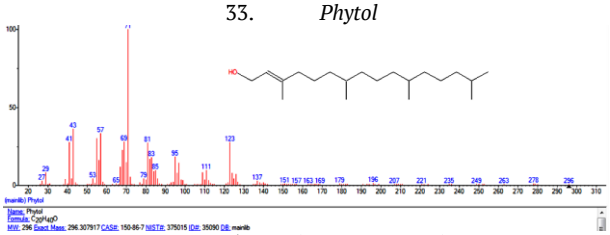


32. *1-Tetradecanol*

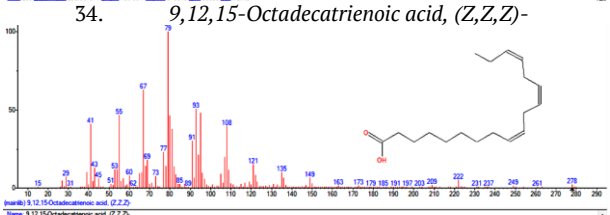


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

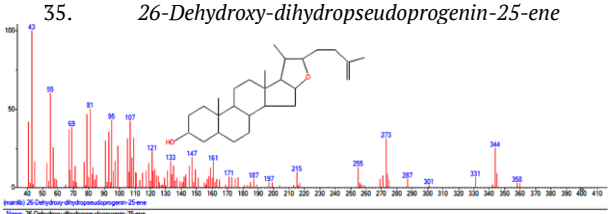
33. *Phytol*



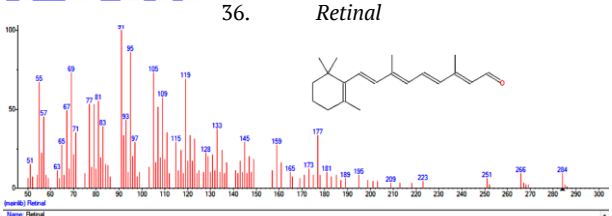
34. *9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-*



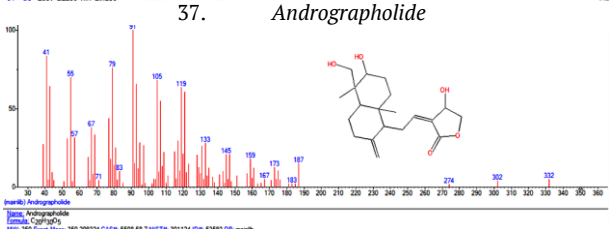
35. *26-Dehydroxy-dihydropseudoprogenin-25-ene*



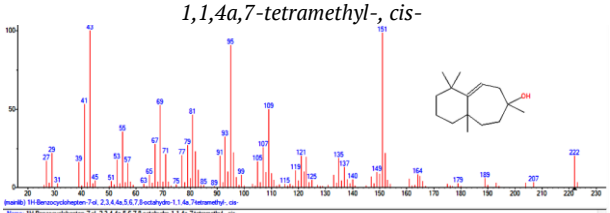
36. *Retinal*



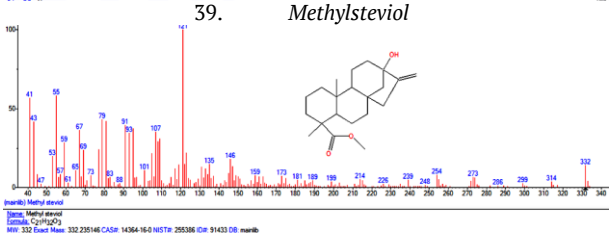
37. *Andrographolide*



38. *1H-Benzocyclohepten-7-ol, 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1,1,4a,7-tetramethyl-, cis-*

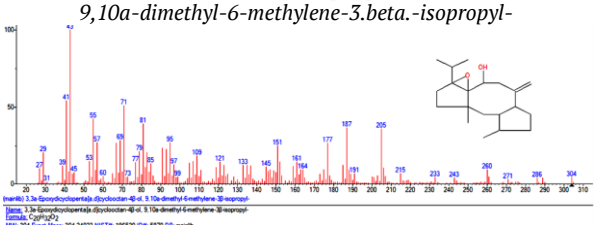


39. *Methylsteviol*

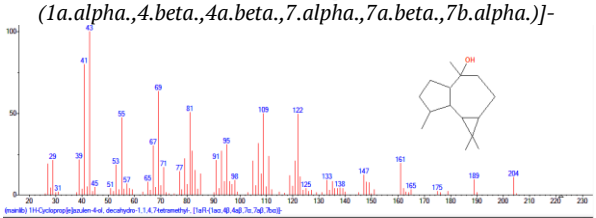


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

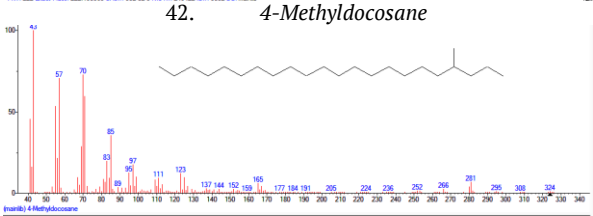
40. *3,3a-Epoxydicyclopenta[a,d]cyclooctan-4.beta.-ol, 9,10a-dimethyl-6-methylene-3.beta.-isopropyl-*



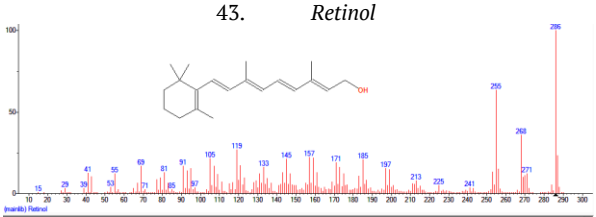
41. *1H-Cycloprop[e]azulen-4-ol, decahydro-1,1,4,7-tetramethyl-, [1aR-(1a.alpha.,4.beta.,4a.beta.,7.alpha.,7a.beta.,7b.alpha.)]-*



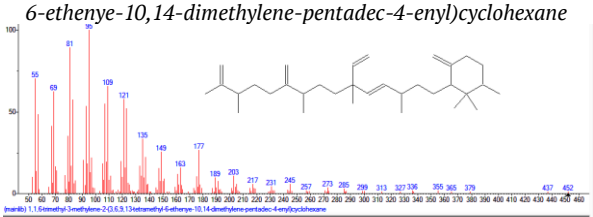
42. *4-Methyldocosane*



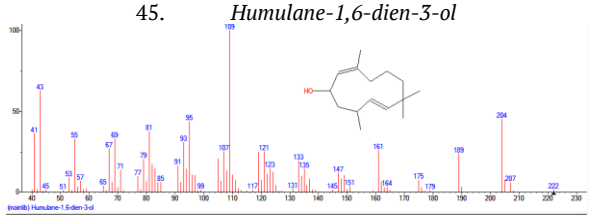
43. *Retinol*



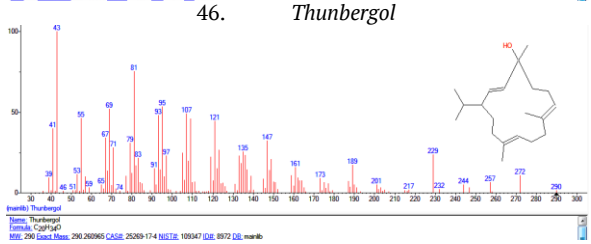
44. *1,1,6-trimethyl-3-methylene-2-(3,6,9,13-tetramethyl-6-ethenye-10,14-dimethylene-pentadec-4-enyl)cyclohexane*



45. *Humulane-1,6-dien-3-ol*

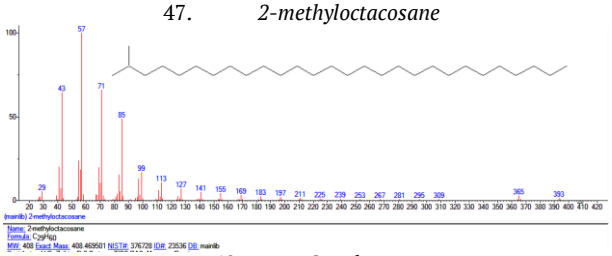


46. *Thunbergol*

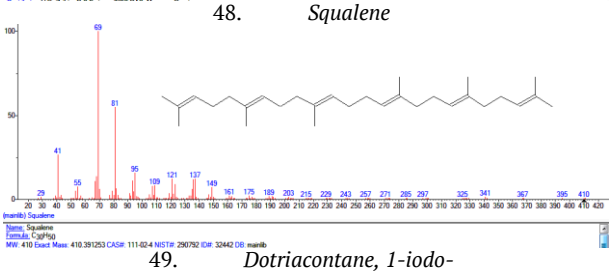


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

47. *2-methyloctacosane*

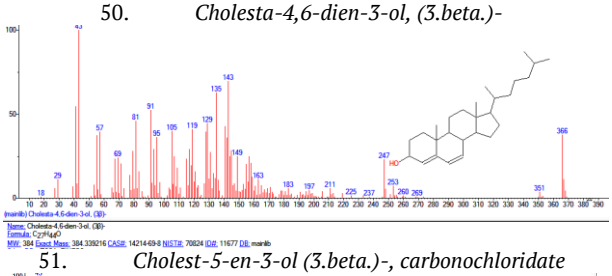


48. *Squalene*

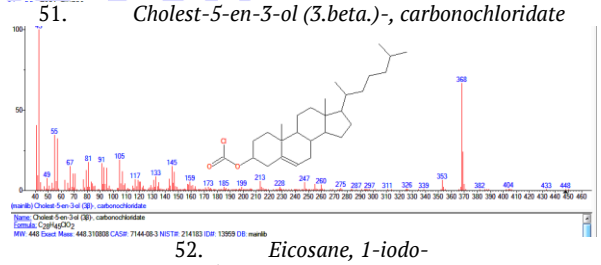


49. *Dotriacontane, 1-iodo-*

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

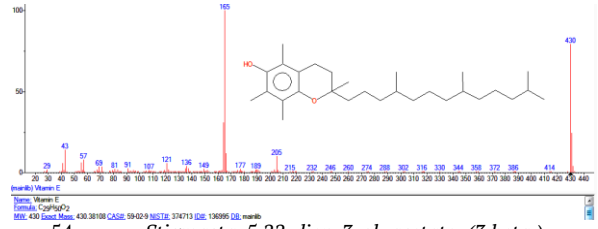


51. *Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate*

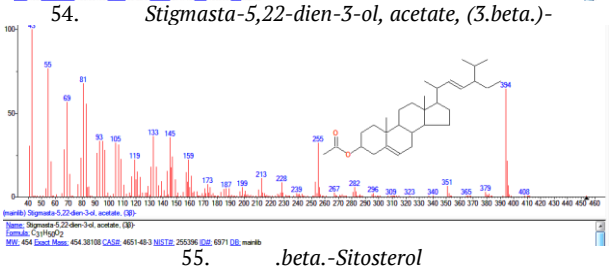


52. *Eicosane, 1-iodo-*

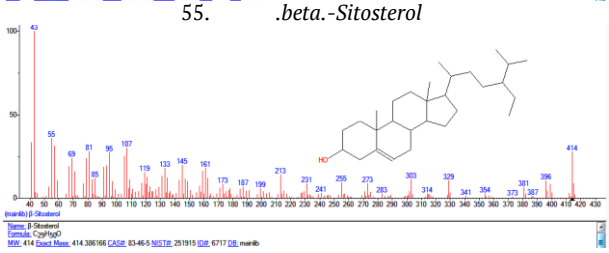
53. *Vitamin E*



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

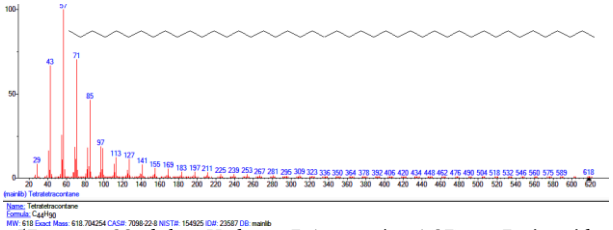


55. *.beta.-Sitosterol*

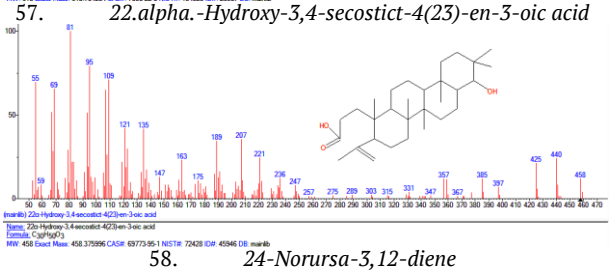


Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества стевии

56. *Tetratetracontane*



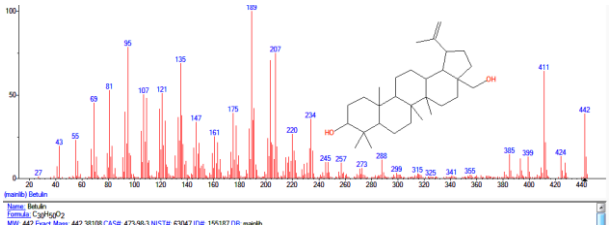
57. *22.alpha.-Hydroxy-3,4-secostict-4(23)-en-3-oic acid*



58. *24-Norursa-3,12-diene*

59. *Lupeol, trifluoroacetate*

60. *Betulin*



Продолжение рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений органического вещества ствии

Следует заключить, что положительное фармакологическое действие стевии-медовой травы обусловлено присутствием в ее органическом веществе значительного количества стероидных соединений, влияющих на деятельность печени и поджелудочной железы, повышение физической и умственной деятельности, торможение роста новообразований, улучшение регенерации клеток и коагуляции крови, выведении из организма радионуклидов, понижении содержания холестерина. Несомненно, положительную роль во всех перечисленных процессах, а также в умеренном противоопухолевом действии, ограничении процесса инвазии опухолевых клеток и как следствие – роста опухоли, определяется достаточно высоким содержанием в стевии гликозидов, длинноцепочечных алкинов, линолевой и линоленовой кислот, кетонов со структурой фурана и пирана. За антимикробное, антибактериальное, противогрибковое, противовирусное, противодрожжевое действие препаратов стевии отвечают фенолы, сложные эфиры. Фенолы – ловушка радикальных продуктов, вызывающих возникновение раковых опухолей.

Выводы:

1. Впервые выполнена хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта стевии-медовой травы, позволившая идентифицировать в его составе 60 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры и структурные формулы.

2. Подтверждено наличие в органическом веществе стевии компонентов, указанных в литературных источниках, а также идентифицирован широкий набор ранее неизвестных соединений со сложной структурой производных циклопентанопергидрофенантрена, пергидрохризена, замещенных гидроксильными, кетонными, сложноэфирными и алкильными цепями изостроения, алкинов (C_{19}, C_{20}), алканов (C_{20}, C_{44}); кетонов со структурой фурана и пирана, терпенов, линолевой и линоленовой кислот.

Сделаны некоторыезаключения о взаимосвязи химического составаэкстракта, а также особенностями структуры отдельных соединений с фармакологическим действием препаратов стевии-медовой травы.

Литература / References

1. Балицкий К.П., Коронцова А.П. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 375 с. / Balitskiy KP, Korontsova AP. Lekarstvennye rasteniya i rak [Medicinal plants and cancer]. Kiev: Naukova dumka; 1982. Russian.

2. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н. Практическая фитотерапия. М.: “ОЛМА-ПРЕСС”; СПб.: Издательский дом “Нева”, “Валери СПД”, 1998. 640 с. / Vinogradova TA, Gazhev BN. Prakticheskaya fitoterapiya [Practical herbal medicine]. Moscow: “OLMA-PRESS”; SPb.: Izdatel'skiy dom “Neva”, “Valeri SPD”; 1998. Russian.

3. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск: Наука, 1990. 328 с. / Georgievskiy VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologicheski aktivnye veshchestva lekarstvennykh rasteniy [Biologically active substances of medicinal plants]. Novosibirsk: Nauka; 1990. Russian.

4. Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. Алма-Ата: Наука, 1993. 172 с. / Goryaev MI, Sharipova FS. Rasteniya, obladayushchie protivoopukholevoy aktivnost'yu [Plants that have antitumor activity]. Alma-Ata: Nauka; 1993. Russian.

5. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы современной фитотерапии. ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 520 с. / Nikonov GK, Manuylov BM. Osnovy sovremennoy fitoterapii [Basics of modern herbal medicine]. OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2005. Russian.

6. Новейшая энциклопедия домашней медицины. М.: Престиж Бук, 2012. 480 с. / Noveyshaya entsiklopediya domashney meditsiny [The latest encyclopedia of home medicine]. Moscow: Prestizh Buk; 2012. Russian.

7. Попов А.П. Лекарственные растения в народной медицине. Киев: Здоровье, 1970. 313 с. / Popov AP. Lekarstvennye rasteniya v narodnoy meditsine [Medicinal plants in folk medicine]. Kiev: Zdorov'e; 1970. Russian.

8. Пронченко Г.Е. Лекарственные растительные средства. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2002. 283 с. / Pronchenko GE. Lekarstvennye rastitel'nye sredstva [Medicinal plants]. Moscow: GEOTAR–MED; 2002. Russian.

9. Середин Р.М., Соколов С.Д. Лекарственные растения и их применение. Ставрополь; 1973. 342 с. / Seredin RM, Sokolov SD. Lekarstvennye rasteniya i ikh primenenie [Medicinal plants and their use]. Stavropol'; 1973. Russian.

10. Ушбаев К.У., Курамысова И.И., Аксанова В.Ф. Целебные травы. Алма-Ата: Кайнар, 1994. 215 с. / Ushbaev KU, Kuramysova II, Aksanova VF. Tselebnye travy [Medicinal herb]. Alma-Ata: Kaynar; 1994. Russian.

Библиографическая ссылка:
Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Дунаева И.В. Химический состав этанольного экстракта стевии (steviarebaudiana – медовая трава, семейство хризантемовых) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 92–99. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16389.

Bibliographic reference:
Platonov VV, Khadartsev AA, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Dunaeva IV. Khimicheskiy sostav etanol'nogo ekstrakta stevii (steviarebaudiana – medovaya trava, semeystvo khrizantemovykh) [Chemical composition of an ethanol stevia extract (steviarebaudiana - honey grass, chrisantem family)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:92-99. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16389. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 100–104
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 100–104

УДК: 616.61-002.2 DOI: DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16604

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК АЦИЗОЛОМ

А.А. ИСЛАЕВ*, В.Б. БРИН**

**ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия*
***ФГБУН Институт биомедицинских исследований ВНЦ РАН, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, РСО-Алания, Россия, e-mail: altin_islaev91@mail.ru, vbbrin@yandex.ru*

Аннотация. ***Целью работы*** было исследование уровня перекисного окисления липидов, активности антиоксидантной системы и функции почек при применении ацизола на фоне ишемически-реперфузионной модели нефропатии на 14-е и 30-е сутки после операции и выявление корреляционных связей на данных сроках между показателями липопероксидации и водо- и электролитовыделительной функцией почек. ***Материалы и методы исследования.*** Нефропатия была смоделирована на крысах линии *Wistar* путем билатерального лигирования почечной ножки и последующей реперфузии. Ацизол вводился внутрижелудочно с помощью зонда 1 раз в сутки в дозировке 30 мг/кг. По прошествии 2 и 4 недель в крови определяли уровень малонового диальдегида и гидроперекисей, активность ферментов каталазы и супероксиддисмутазы. В плазме крови и моче определяли содержание креатинина, белка, ионов натрия и калия. Для оценки функции почек были рассчитаны: объем диуреза, скорость клубочковой фильтрации, относительная канальцевая реабсорбция воды, фильтрационный заряд натрия и калия, их экскреция и относительная реабсорбция этих ионов. ***Результаты и их обсуждение.*** Применение ацизола уменьшает проявления окислительного стресса в условиях почечного повреждения, активируя при этом ферменты антиоксидантной системы. Также препарат способствует ускорению клубочковой фильтрации, увеличению диуреза и выведения натрия, что обусловлено повышением фильтрационного заряда иона. ***Заключение.*** Ацизол оказывает нефропротективный эффект при ишемически-реперфузионном повреждении почек.

Ключевые слова: ацизол, ишемически-реперфузионная модель нефропатии, перекисное окисление липидов.

PREVENTION OF ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY OF KIDNEYS BY ACYZOL

A.A. ISLAEV*, V.B. BRIN**

**North Ossetia State Medical Academy, Pushkinskaya St., 40, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania, Russia*
***Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushkinskaya st. 47, Vladikavkaz, 362025, North Ossetia-Alania, Russia, e-mail: altin_islaev91@mail.ru, vbbrin@yandex.ru*

Abstract. ***The aim*** *of the work* was to study the level of lipid peroxidation, the activity of the antioxidant system and kidney function when using acyzol against the background of the ischemic-reperfusion model of nephropathy on the 14th and 30th day after surgery and to identify correlations at these dates between lipid peroxidation and water and electrolyte excretory function of the kidneys. ***Materials and methods***. Nephropathy was modeled on Wistar rats by bilateral renal leg ligation followed by reperfusion. Acyzol was administered intragastrically using a probe once a day at a dosage of 30 mg / kg. After 2 and 4 weeks, the levels of malondialdehyde and hydroperoxides, the activity of catalase and superoxide dismutase enzymes were determined in the blood. Creatinine, protein, sodium and potassium ions were determined in blood plasma and urine. To assess renal function, the following values were calculated: diuresis volume, glomerular filtration rate, relative tubular reabsorption of water, filtration charge of sodium and potassium, their excretion and relative reabsorption of these ions. ***Results.*** The use of acyzol reduces the manifestations of oxidative stress in conditions of renal damage, while activating the enzymes of the antioxidant system. Also, the drug helps to accelerate glomerular filtration, increase diuresis and excretion of sodium, which is due to an increase in the filtration charge of the ion. ***Conclusion.*** Acyzol has a nephroprotective effect in ischemic reperfusion damage to the kidneys.

Keywords: acyzol, ischemic-reperfusion model of nephropathy, lipid peroxidation.

Введение. Ишемия – одна из частых причин нарушения функции тканей и органов. Грозным осложнением данного состояния является реперфузионный синдром. Этот синдром характеризуется тем, что восстановление оксигенации приводит к еще большей деструкции ишемизированных тканей вследствие массивного образования активных форм кислорода [4]. Нарастает окислительный стресс, который усугубляется иммунно-воспалительными процессами, сопровождающимися инфильтрацией в ткани лейкоцитов, которые тоже активно генерируют свободные радикалы [8,13,14]. В результате этого развивается оксидативная катастрофа, приводящая к некрозу клеток ишемизированной ткани.

Развитие медицины привело к тому, что проблема восстановления кровотока после длительной гипоксии органа стала актуальной. Так, реперфузионное поражение практически всегда возникает при трансплантациях органов. К наиболее подверженным данному повреждению органам относятся почки [12]. Реперфузионный синдром в почках характеризуется развитием органной недостаточности, нарушением процессов мочеобразования, что сопровождается высоким уровнем липопероксидации. Так, повышение уровня продукта *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) *малонового диальдегида* (МДА) отмечалось уже после часовой реперфузии [10] и оставалось на высоком уровне через 24 ч после ишемии [15]. На фоне активного оксидативного стресса наблюдалось и угнетение функции почек, что проявлялось увеличением уровня креатинина в крови [5,9,15]. Все авторы отмечают, что значительный

вклад в развитие патологии вносит прогрессирующий процесс пероксидации липидов. Это обусловливает эффективность применения различных антиоксидантных препаратов, в том числе ацизола – антидота угарного газа, способного улучшать тканевое дыхание. Ацизол (цинка бисвинилимидазола диацетат) является противогипоксантом, созданным на основе цинксодержащей соли винилимидазола. Ацизол способен стабилизировать работу ферментов, в том числе и энзимов, участвующих в тканевом дыхании [2].

Следует отметить, что литературных данных о состоянии ПОЛ и почек на фоне ишемически-реперфузионной нефропатии в хроническом эксперименте крайне мало.

Цель работы – исследовать уровень перекисного окисления липидов, активность антиоксидантной системы и функции почек при применении ацизола на фоне ишемически-реперфузионной модели нефропатии на 14-е и 30-е сутки после операции и оценить силу корреляционных связей на данных сроках между показателями ПОЛ и водо- и электролитовыделительной функцией почек.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на крысах-самцах линии *Wistar* средней массой 236±12 г. Экспериментальные животные были поделены на 7 групп (по 10 особей в группе): 1 группа – интактные крысы, 2 группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением почек с их дальнейшим выведением из эксперимента через 2 недели, 3 группа – животные с ишемически-реперфузионным повреждением почек с дальнейшим выведением из эксперимента через 4 недели, 4 группа – животные с введением ацизола на фоне ишемии и реперфузии почек с их дальнейшим выведением из эксперимента через 2 недели, 5 группа – животные с введением ацизола на фоне ишемии и реперфузии почек с их дальнейшим выведением из эксперимента через 4 недели, 6 группа – ложнооперированные животные с их дальнейшим выведением из эксперимента через 2 недели, 7 группа – ложнооперированные животные с их дальнейшим выведением из эксперимента через 4 недели. Опыты проводились согласно «Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1985), 11-й статьёй Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (2016).

Ишемически-реперфузионное повреждение почек моделировалось интраоперационно путем билатерального лигирования почечной ножки через забрюшинный доступ. Лигатура накладывалась на 60 мин, после чего восстанавливалось кровоснабжение почки. Наркоз осуществлялся с помощью 2% тиопентала натрия в дозе 40 мг на 1 кг веса животного. Ацизол вводился интрагастрально через зонд со следующего дня после операции в дозировке 30 мг/кг 1 раз в сутки. У ложнооперированных животных также производился забрюшинный доступ к почкам, но без последующего пережатия сосудистой ножки органа. После выведения животных из эксперимента проводился забор крови из сердца и сбор мочи в течение 6 часов с помощью индивидуальных обменных клеток.

При изучении процессов липопероксидации была определена концентрация в крови *гидроперекисей* (ГП) в плазме по методу Гавриловой В.Б., Гавриловой А.Р. и Мажуль Л.М. и МДА в эритроцитах по методу, основанному на его взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой [3]. Также было исследовано состояние *антиоксидантной системы* (АОС), для чего была определена в эритроцитах активность каталазы и *супероксиддисмутазы* (СОД) [1,11].

В крови и моче с помощью диагностических наборов «Ольвекс» на спектрофотометре 2800 *UV/VIS* определяли содержание эндогенного креатинина и белка. Концентрацию *Na* и *K* в крови измеряли с помощью анализатора электролитов АЭК-01, а в моче – с помощью пламенного фотометра ПФА-378.

Для оценки функции почек были рассчитаны: объем диуреза (мл/ч/100г), *скорость клубочковой фильтрации* (СКФ, мл/ч/100г), относительная канальцевая реабсорбция воды (R_{H2O}, %), *фильтрационный заряд* (ФЗ) натрия и калия (мкмоль/ч/100г), их экскреция (E_x, мкмоль/ч/100г) и относительная реабсорбция натрия и калия (R_x, %) [6].

Статистическая обработка результатов с применением непараметрического *U*-критерия Манна-Уитни и расчет коэффициента корреляции «r_s» по методу Спирмана была проведена с помощью программы *GraphPad Prism* 6.01. Для оценки мощности корреляционной связи использовали общепринятые критерии, согласно которым абсолютные значения r_s<0,3 свидетельствуют о слабой связи, значения r_s от 0,4 до 0,7 – об умеренной связи, значения r_s>0,7 – о сильной, выраженной связи. Для выявления корреляционных связей между параметрами пероксидации с показателями функции почек учитывались коэффициенты, значения которых превышали 0,7. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (*p*) меньшем 0,05.

Результаты и их обсуждение. Изучение изменений концентрации продуктов ПОЛ на фоне реперфузионного синдрома, развившегося после часовой ишемии почек, выявило (рис.) достоверное увеличение их содержания на всех сроках эксперимента, при этом через месяц отмечалось увеличение в два раза. У ложнооперированных животных продукты ПОЛ были незначительно выше фоновых значений только на 2 неделе опыта. Введение ацизола привело к снижению концентрации МДА и гидроперекисей до интактного уровня. Активность антиоксидантного фермента каталазы была повышена у животных с экспериментальной моделью повреждения почек. Применение препарата повышало актив-

ность фермента относительно показателей у животных с ишемией и реперфузией. Активность другого фермента – СОД – наоборот, снижалась у животных с патологией. Профилактика ацизолом у таких животных повышала активность СОД до исходных значений. Ацизол, проявляя антиоксидантные свойства, уменьшает процессы свободнорадикального окисления.

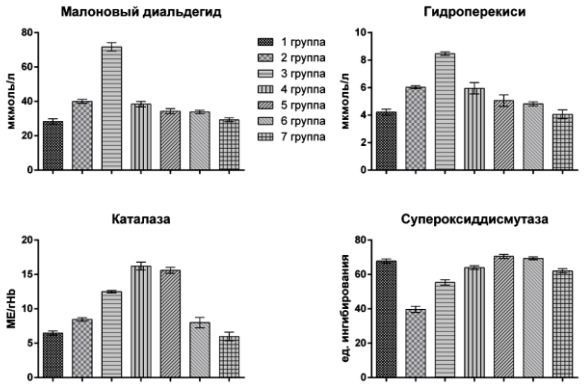


Рис. Изменения показателей ПОЛ и АОС при ишемически-реперфузионном поражении почек и применении ацизола. 1 группа – фон, 2 группа – 2 недели нефропатии, 3 группа – 4 недели нефропатии, 4 группа – 2 недели нефропатии+ацизол, 5 группа – 4 недели нефропатии+ацизол, 6 группа – ложнооперированные на 2 неделе, 7 группа – ложнооперированные на 4 неделе

Таблица

Показатели водо- и электролитовыделительной функции почек и экскреции белка при ишемически-реперфузионном поражении почек и эффекте ацизола

	Стат. показатель	1 группа – фон	2 группа – 2 недели нефропатии	3 группа – 4 недели нефропатии	4 группа – 2 недели нефропатии+ацизол	5 группа – 4 недели нефропатии+ацизол	6 группа – ложнооперированные на 2 неделе	7 группа – Ложнооперированные на 4 неделе
Диурез, мл/час/100г	*M±m*	0,066±0,005	0,046±0,002	0,059±0,002	0,093±0,002	0,124±0,002	0,057±0,006	0,061±0,003
	p	-	*	**)	*)**)#)	*)**)#)##	**)##)!!	**)##)!!
Скорость клубочковой фильтрации, мл/час/100г	*M±m*	5,105±0,388	7,349±0,38	4,572±0,151	16,744±0,870	14,755±0,756	5,347±1,054	4,937±0,631
	p	-	*	**)	*)**)#	*)**)#)##	**)##)!!	**)##)!!
Реабсорбция H_2O, %	*M±m*	98,8±0,030	99,36±0,03	98,7±0,018	99,435±0,027	99,137±0,054	98,739±0,067	98,625±0,14
	p	-	*	*)**	*)#	*)**)#)##	**)##)!!	**)##)!!
Белок в моче, мг/мл	*M±m*	0,34±0,0218	1,49±0,189	0,76±0,047	0,91±0,059	0,77±0,065	0,427±0,097	0,395±0,056
	p	-	*	*)**	*)**	*)**	**)#)##)!!	**)#)##)!!
Фильтрационный заряд *Na*, мкмоль/час/100 г	*M±m*	703,43±48,3	1037,75±54,031	639,44±20,432	2242,57±117,75	1888,57±93,316	658,12±74,19	609,5±164,5
	p	-	*	**	*)**)#	*)**)#	**)##)!!	**)##)!!
Реабсорбция *Na*, %	*M±m*	98,855±0,089	99,028±0,072	97,827±0,102	98,929±0,054	99,164±0,059	98,585±0,176	98,64±0,134
	p	-	*	*)**	*)#	*)**)#)##	**)#)##)!!	**)#)##)!!
Экскреция *Na*, мкмоль/час/100 г	*M±m*	9,4±0,673	9,9±0,553	14±0,88	23,7±1,171	15,7±1,265	11,8±0,9	9,5±1,1
	p	-	-	*)**	*)**)#	*)**)##	#)##)!!	#)##)!!
Фильтрационный заряд *K*, мкмоль/час/100 г	*M±m*	25,193±1,67	32,62±2,263	17,546±1,19	65,968±2,205	54,294±3,089	27,361±2,134	26,8±1,6
	p	-	*	*)**	*)**)#	*)**)#)##	**)#)##)!!	**)#)##)!!
Экскреция *K*, мкмоль/час/100 г	*M±m*	5,2±0,226	5,8±0,532	5,1±0,632	5,5±0,613	14,6±1,206	6,3±0,82	5,1±0,6
	p	-	-	-	-	*)**)#)##	*)!!	!!

Примечание: *M* – выборочное среднее, *m* – ошибка среднего, *p* – достигнутый уровень значимости; (*) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению с фоном (1 группа); (**) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению с группой №2; (#) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению с группой №3; (##) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению группой №4; (!!) – достоверное ($p<0,05$) изменение по сравнению группой №5

Повреждение почек при их ишемии с последующей реперфузией, усугубляющееся процессами липопероксидации, проявлялось изменением диуреза (табл.). Так, на 2 неделе нефропатии отмечалось уменьшение диуреза с восстановлением к концу эксперимента. Уменьшение диуреза было связано с высоким уровнем канальцевой реабсорбции воды на фоне повышенной скорости клубочковой фильтрации. Восстановление объема выделенной мочи происходило из-за возвращения уровня фильтрации и реабсорбции воды к фоновым значениям. Интрагастральное введение ацизола привело к повышенному выделению мочи как на второй, так и на четвертой неделе исследования. Увеличение диуреза на 2 неделе эксперимента было обусловлено высокой скоростью клубочковой фильтрации несмотря на интенсивное обратное всасывание воды в канальцах. Двухкратный подъем уровня диуреза спустя месяц был обусловлен небольшим снижением канальцевой реабсорбции воды. Ацизол, усиливает процесс мочеобразования за счет ускорения клубочковой фильтрации, что, вероятно, было обусловлено его вазодилатирующим эффектом [7]. У ложнооперированных животных (6, 7 группа) показатели водовыделительной функции почек не отклонялись от интактного диапазона.

Ишемически-реперфузионное повреждение почек сопровождалось изменениями в их электролитовыделительной функции (табл.). Так, через месяц у животных с моделью реперфузионного поражения отмечалось повышение экскреции натрия, связанное со значительным снижением относительной реабсорбции иона. Ацизол вызывал на 14-е сутки у животных с моделью почечной патологии увеличение объема выводимого электролита более чем в два раз на фоне значительной фильтрационной загрузки натрием и интактным уровнем его возврата в циркуляцию. На 30-е сутки экскреция *Na* была такой же, как и у животных с нефропатией без введения препарата. Это было обусловлено как усилением канальцевой реабсорбции иона, так и снижением его фильтрационного заряда относительно двухнедельных показателей. Выведение другого иона – калия – менялось в большую сторону лишь спустя 4 недели на фоне введения ацизола, при этом фильтрационный заряд электролита был повышен и на 2 неделе моделирования ишемически-реперфузионного повреждения почек, и на 2 неделе применения ацизола.

Еще одним важным маркером поражения почек

является уровень белка в моче (табл.). Содержание протеинов в моче было значительно повышено спустя 14 дней реперфузии. Через 30 дней после операции концентрация белка в моче несколько снижалась, хоть и оставалась выше фоновых значений. Применение ацизола через 2 недели снижало протеинурию до показателей, которые были у лабораторных животных через месяц после ишемически-реперфузинного повреждения.

При расчете показателя r_s на второй неделе реперфузии была выявлена существенная положительная связь уровней МДА и гидроперекисей с канальцевой реабсорбцией воды (r_s=0,7; p<0,05). Отмечается аналогичная взаимосвязь объема обратного всасывания воды с активностью каталазы (r_s=0,7; p<0,05). Этот фермент антиоксидантной системы также имел сильную отрицательную связь с диурезом (r_s=-0,8; p<0,05). Высокая теснота связи была определена между активностью СОД и реабсорбцией воды (r_s=-0,8; p<0,05). На 4 неделе была определена сильная отрицательная связь реабсорбции натрия с уровнем МДА (r_s=-0,8; p<0,05), ГП (r_s=-0,7; p<0,05) и активностью каталазы (r_s=-0,7; p<0,05).

После 2 недель введения ацизола концентрация МДА была положительно связана как с обратным всасыванием воды (r_s=0,7; p<0,05), так и с диурезом (r_s=0,7; p<0,05). Содержание другого продукта перекисного окисления – гидроперекисей – имело положительную связь с реабсорбцией H_2O (r_s=0,7; p<0,05). Супероксиддисмутаза отрицательно коррелировала с диурезом (r_s=-0,7; p<0,05), тогда как каталаза имела сильные положительные взаимосвязи с R_{H2O} (r_s=0,7; p<0,05) и с ФЗ K (r_s=0,7; p<0,05). Спустя месяц применения препарата достоверные тесные корреляционные связи вывлялись между активностью каталазы и диурезом (r_s=0,7; p<0,05) и экскрецией калия (r_s=0,7; p<0,05).

Выводы. При ишемически-реперфузионном повреждении почек наблюдается усиление перекисного окисления липидов, которое явилось одним из ключевых звеньев нарушения выделительной функции почек. Применение ацизола привело к регрессии уровня липопероксидации, в том числе за счет активации антиоксидантной системы. Кроме этого ацизол оказывал нефропротективный эффект, усиливая процессы мочеобразования и снижая уровень протеинурии. В условиях почечного повреждения на 14-е сутки эксперимента продукты липопероксидации и каталаза имели сильные положительные связи с реабсорбцией воды, при этом между супероксиддисмутазой и всасыванием воды в канальцах была обнаружена отрицательная связь. На 30-е сутки показатели ПОЛ и АОС отрицательно коррелировали с R_{Na}. При двухнедельном введении ацизола сохранились те же взаимосвязи, что и на 14-е сутки ишемически-реперфузионного поражения почек. При этом СОД имела отрицательную связь уже с диурезом, а каталаза положительно коррелировала с фильтрационным зарядом K. Месячное использование антигипоксанта привело к тому, что коррелятивные отношения сохранились лишь между каталазой и экскрецией воды и калия.

Литература / References

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. 104 с. / Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Metody otsenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: metodicheskie rekomendatsii [Methods for evaluating free radical oxidation and the body's antioxidant system: guidelines]. SPb.: IKF «Foliant»; 2000. Russian.

2. Брин В.Б. Влияние ацизола на нефротоксическое действие соли кадмия у крыс // Кубанский научный медицинский вестник. 2008. № 5. С. 33–37 / Brin VB. Vliyanie atsizola na nefrotoksicheskoe deystvie soli kadmiya u krys [Effect of acizol on the nephrotoxic effect of cadmium salt in rats]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik. 2008;5:33-7. Russian.

3. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы мед. химии. 1987. № 1. С. 118–122 / Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbituroyoy kislotoy [Analysis of methods for determining the products of lipid peroxidation in blood serum by the test with thiobarbituric acid]. Voprosy med. khimii. 1987;1:118-22. Russian.

4. Гребенчиков О.А. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 3. С. 59–67 / Grebenchikov OA. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya i adresnaya terapiya sindroma ishemii-reperfuzii [Molecular mechanisms of development and targeted therapy of ischemia-reperfusion syndrome]. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2014;3:59-67. Russian.

5. Технические особенности экспериментальной модели острого ишемически-реперфузионного повреждения почек / Комиссаров К.С. [и др.] // Новости хирургии. 2015. № 3. С. 262–267 / Komissarov KS, et al. Tekhnicheskie osobennosti eksperimental'noy modeli ostrogo ishemicheski-reperfuzionnogo povrezhdeniya pochek [Technical features of an experimental model of acute ischemic-reperfusion kidney injury]. Novosti khirurgii. 2015;3:262-7. Russian.

6. Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчеты. Ленинград: Наука, 1974. 60 с. / Natochin YuV. Fiziologiya pochki. Formuly i raschety [Physiology of the kidney. Formulas and calculations]. Leningrad: Nauka; 1974. Russian.

7. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. Функционально-морфологическая характеристика состояния сердечно-сосудистой системы при монотерапии ацизолом модели кардиопатического амилоидоза у крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-10.pdf (дата обращения 29.08.2017). DOI: 10.12737/article_59b14e06cdec66.65638644 / Cokolovskiy NV, Brin VB, Kozyrev KM. Funktsional'no-morfologicheskaya kharakteristika sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy pri monoterapii atsizolom modeli kardiopaticheskogo amiloidoza u krys [Functional and mor-phological characteristics of the cardiovascular system in the monotherapy with acyzol of the model of cardio-pathic amyloi-dosis in rats]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017 [cited

20147 Aug 29];3[about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/ E2017-3/2-10.pdf. DOI: 10.12737/article_59b14e06cdec66.65638644.

8. Bonventre J.V. Mechanisms of ischemic acute renal failure // Kidney Int. 1993. N 43. P. 1160–1178 / Bonventre JV. Mechanisms of ischemic acute renal failure. Kidney Int. 1993;43:1160-78.

9. Maximum efficacy of mesenchymal stem cells in rat model of renal ischemia-reperfusion injury: renal artery administration with optimal numbers / Cai J. [et al.] // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 3. P. e92347. DOI: 10.1371/journal. pone.0092347 / Cai J, et al. Maximum efficacy of mesenchymal stem cells in rat model of renal ischemia-reperfusion injury: renal artery administration with optimal numbers. PLoS One. 2014;9(3):e92347. DOI:10.1371/journal. pone.0092347.

10. The protective effects of tadalafil on renal damage following ischemia reperfusion injury in rats / Erol B. [et al.] // Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2015. N 31. P. 454–462 / Erol B, et al. The protective effects of tadalafil on renal damage following ischemia reperfusion injury in rats. Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2015;31:454-62.

11. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochim. 1975. Vol. 57, N 5. P. 657–660 / Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. Biochim. 1975;57(5):657-60.

12. Liaño F., Pascual J. The Madrid Acute Renal Failure Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective multicenter community based study // Kidney Int. 1996. N 50. P. 811–818 / Liaño F, Pascual J. The Madrid Acute Renal Failure Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective multicenter community based study. Kidney Int. 1996;50:811-8.

13. Thadhant R., Pascual M., Bonventre J.V. Acute renal failure // N Engl J Med. 1996. N 334. P. 1448–1460 / Thadhant R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med. 1996;334:1448-60.

14. Wu J., Li J., Zhang N., Zhang C. Stem Cell-Based Therapies in Ischemic Heart Diseases: A Focus on Aspects of Microcirculation and Inflammation // Basic Res. Cardiol. 2011. Vol. 106, N 3. P. 317–324 / Wu J, Li J, Zhang N, Zhang C. Stem Cell-Based Therapies in Ischemic Heart Diseases: A Focus on Aspects of Microcirculation and Inflammation. Basic Res. Cardiol. 2011;106(3):317-24.

15. Sulodexide pretreatment attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats / Yin J. [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8, N 6. P. 9986–9995. DOI: 10.18632/oncotarget.14309 / Yin J, et al. Sulodexide pretreatment attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. Oncotarget. 2017;8(6):9986-95. DOI: 10.18632/oncotarget.14309.

Библиографическая ссылка:
Ислаев А.А., Брин В.Б. Профилактика ишемически-реперфузионного повреждения почек ацизолом // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 100–104. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16604.

Bibliographic reference:
Islaev AA, Brin VB. Profilaktika ishemicheski-reperfuzionnogo povrezhdeniya pochek atsizolom [Prevention of ischemic-reperfusion injury of kidneys by acyzol]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:100-104. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16604. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 105–109
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 105–109

УДК: 611.771 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16621

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ ЛИЦА
(обзор литературы и результаты собственных исследований)

А.Т. ОМУРЗАКОВА, В.А. ИЗРАНОВ

Балтийский Федеральный Университет имени Иммануила Канта,
ул. Александра Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия, e-mail: alikalov@mail.ru

Аннотация. ***Целью настоящего*** исследования явилось изучения данных литературы о возрастных изменениях кожи лица, а также сравнительный анализ показателей ультразвукового исследования эпидермиса, дермы и гиподермы в разных анатомических зонах лица у женщин молодого и старшего возраста. ***Материалы и методы исследования.*** Был выполнен систематический обзор отечественных и зарубежных исследований. Проведено измерение толщины разных слоев кожи (эпидермис, дерма, гиподерма) в области межбровной зоны, подбородка, носогубной складки и щек у 52 пациенток в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст 44,3±11,9 лет) при помощи ультразвукового сканера *Mindray DC-8*. Исследование осуществлялось на базе кафедры фундаментальной медицины Балтийского федерального университета им. Канта. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в программном обеспечении *Microsoft Excel* 2017 с использованием средних значений (*M*), достоверность определялась при помощи критерия Стьюдента, а ее критический уровень в данном исследовании принимали равным 0,05. ***Результаты и их обсуждение.*** Описанные в обзоре литературы исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют об изменении с возрастом структуры и качества всех слоев кожи лица у женщин, особенно дремы. При проведении нашего исследования было выявлено утолщение кожного покрова различных анатомических зон лица у женщин после 40 лет. Установлено утолщение дермы у пациенток после 40 лет во всех анатомических зонах лица с достижением статистически значимого различия в области носогубных складок (p=0,027) и щек (p=0,01). ***Заключение.*** До настоящего времени уделялось мало внимания изучению возрастных изменений кожи лица при помощи ультразвука, поэтому не существует стандартных параметров оценки ее толщины, что требует продолжения исследования.

Ключевые слова: кожа лица, эпидермис, дерма, гиподерма, возраст, ультразвуковое исследование кожи, женщины старше 40 лет.

AGE-RELATED CHANGES IN FACIAL SKIN
(literature review and own research results)

A.T. OMURZAKOV, V.A. ISANOV

Immanuel Kant Baltic Federal University, 14 Alexander Nevsky str., Kaliningrad, 236041, Russia, e-mail: alikalov@mail.ru

Abstract. The ***purpose*** of current investigation was to study literature data on age-related changes in facial skin and a comparative analysis of the epidermis, dermis and hypodermis ultrasound parameters in different anatomical areas of the face in young and older women. ***Materials and methods***. A systematic review of local and foreign studies was carried out. The thickness of different skin layers (epidermis, dermis, hypodermis) was measured in the area of the interbrow zone, chin, nasolabial folds and cheeks (salivary gland) in 52 patients aged 15 to 75 years (mean age 44.3±11.9 years) using an ultrasound scanner Mindray DC-8. The study was carried out on the basis of the Department of Fundamental Medicine of the Baltic Federal University named after Kant. Statistical processing of the results of the study was performed in Microsoft Excel 2017 using average values (M), the reliability was determined using Student's criterion, and its critical level in this study was taken to be 0.05. ***Results and its discussion.*** Literature review results indicate a change in the structure and quality of all layers of the facial skin in women, especially naps, with age. During our study, thickening of the skin of various anatomical areas of the face in women after 40 years was revealed. A thickening of the dermis was established in patients after 40 years in all anatomical areas of the face with the achievement of a statistically significant difference in the nasolabial folds (p = 0.027) and cheeks (p = 0.01). ***Conclusion***. In present, not much attention has been put to the ultrasound investigation pf age-related changes in facial skin; therefore, there are no standard parameters for assessing its thickness, which requires further research.

Key words: facial skin, epidermis, dermis, hypodermis, age, ultrasound examination of the skin, women older than 40 years.

Введение. Старение лица является результатом взаимодействия изменений, происходящих в костной ткани, связках, мышцах, жировой ткани лица и, конечно, коже [8,12]. Эти изменения происходят с каждой упомянутой структурой в разном темпе, начинаются у каждого человека в разном возрасте и различаются в зависимости от этнического происхождения и генетических особенностей [8].

Возрастные изменения кожи, известные как «хронологическое старение», модулируются генетическими, поведенческими, катаболическими, эндокринными и гравитационными факторами. Кроме того, хроническое воздействие солнечного света вызывает множество клинически важных дегенеративных изменений в различных отделах кожи, так называемое фотостарение [17,19].

Ультразвуковое исследования кожи становится все более популярными методом исследование, о чем свидетельствует растущее число научных публикаций, а также количество ультразвукового оборудования для визуализации кожи, доступных на рынке [4,17].

На ультразвуковом изображении здоровой кожи выделяют три основных слоя: эпидермальное эхо,

дерма и подкожная клетчатка, которые соответствуют анатомическому строению кожи [2,4,17]. При ультразвуковой оценке кожи учитываются различные параметры: толщина эпидермального эха, дермы и подкожной клетчатки, площадь поверхности отдельных слоев, толщина субэпидермальной полосы с низким эхогенным эффектом, калибры кровеносных сосудов, а также наличие или отсутствие кровотока в сосудах.

Первый слой, видимый от головки датчика, представляет собой гиперэхогенную линию, которая гистологически соответствует эпидермису. Под эпидермисом располагается дерма (рис. 1), которую анатомически принято разделять на папиллярную (верхняя часть дермы, лежащая под эпидермисом) и ретикулярную (слой, расположенный под папиллярной дермой). Папиллярная часть составляет около 20% дермы и содержит кровеносные сосуды и нерегулярно расположенные тонкие волокна коллагена и эластина. С другой стороны, в ретикулярной дерме, которая составляет приблизительно 80%, регулярно располагаются коллагеновые, эластиновые и ретикулярные волокна [17]. Третий слой, видимый на ультразвуковых изображениях, представляет собой подкожно-жировую клетчатку (рис. 1).

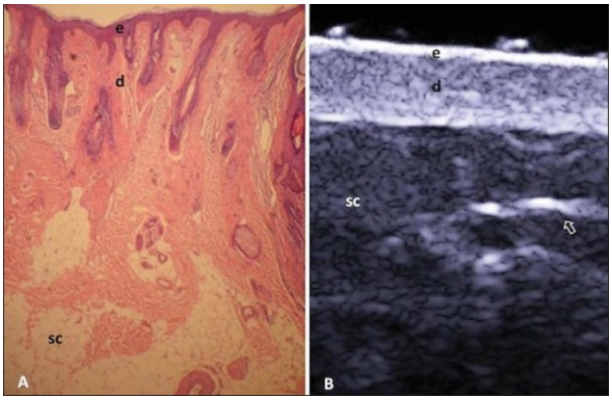


Рис. 1. А: Нормальная гистология кожи. В: УЗИ высокой частоты, вид в поперечном сечении. Эпидермис (*e*), дерма (*d*) и подкожно-жировая клетчатка (*sc*) с наличием фиброзной перегородки (стрелка) [17]

Изучение толщины всех слоев кожи лица при помощи ультразвука является актуальным вопросом современной медицины, так как возрастные изменения кожи могут быть замедлены или предотвращены при помощи соответствующих клинических процедур (дерматологических, хирургических и косметических вмешательств). Поэтому **целью настоящего исследования** явилось изучения данных литературы о возрастных изменениях кожи лица, а также сравнительный анализ показателей ультразвукового исследования эпидермиса, дермы и гиподермы в разных анатомических зонах лица у женщин молодого и старшего возраста.

Материалы и методы исследования. Был выполнен систематический обзор исследований, опубликованных на русском, польском, испанском и английском языках с 1999 по 2019 годы (с преимущественным включением (74%) данных за последние 7 лет) с использованием баз данных *PubMed, ScienceDirect, ProQuest и GoogleScholar*. В обзор были включены обзорные статьи, качественные исследования, анкетные опросы, ретроспективные и проспективные исследования. Использование более ранних научных работы (старше 7 лет (26% – 6 шт.)) является обоснованным, так как указанные источники являются оригинальными, имеют информативное содержание и не имеют схожих по значению более поздних аналогов.

Проведено измерение толщины разных слоев кожи (эпидермис, дерма, гиподерма) в области межбровной зоны, подбородка, носогубной складки и щек (слюнной железы) у 52 пациенток в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст 44,3±11,9 лет) при помощи ультразвукового сканера *Mindray DC-8*. Группу пациенток младше 40 лет составили 21 женщина (средний возраст 32,4±1,8 лет) и группу обследованных старше 40 лет – 31 женщина (средний возраст 50,0±2,4 года). Исследование осуществлялось на базе кафедры фундаментальной медицины Балтийского федерального университета им. Канта. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась в программном обеспечении *Microsoft Excel* 2017 с использованием средних значений (*M*), достоверность определялась при помощи критерия Стьюдента, а ее критический уровень в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Первые возрастные изменения кожи лица у женщин (появление шероховатости и морщины), уже заметны в возрасте 20-30 лет, а наиболее значимые происходят в период постменопаузы, что обусловлено, в большей степени, влиянием гормонального статуса [22]. Согласно данным *Lephart E.D.* [14] и *Tobin D.J.* [21], дегенеративные изменения кожи лица, связанные с потерей основного коллагена (провисание кожи, уменьшение ее толщины и др.) могут быть обусловлены возрастным снижением уровня эстрогена. Доказано, что 30% кожного коллагена теряется в первые пять постменопаузальных лет со средним снижением на 2% в год в течение 15 лет [6]. *Levine M. E. et al.* [15] при помощи использования уровня метилирования, в качестве маркеров эпигенетического старения, обнаружили, что менопауза ускоряет биологическое старение.

Толщина рогового слоя эпидермиса лица существенно не изменяется при старении, однако отмечается снижение количества липидов в нем [21]. Доказано, что у людей среднего возраста (от 50 до 80 лет) аномальное подкисление рогового слоя приводит к отсроченной переработке липидов, замедленному восстановлению барьера проницаемости и нарушению его целостности, задержки транспорта ионов [20].

В отличие от рогового слоя, кератиноциты в базальном слое эпидермиса проявляют возрастающую атипию с возрастом [20]. *Tobin D.J.* [21] отмечает, что

базальные кератиноциты подавляют экспрессию некоторых β-1 интегринов, что свидетельствует об их патологической пролиферации и адгезии в фотоповрежденной пожилой коже, что также подтверждает данные *Kawabata K. et al.* [13].

Организация папиллярной части дермы также изменяется с возрастом (рис. 2) [7,21]. В области морщин в дерме происходит исчезновение хондроитин сульфатов, которые, как известно, обеспечивают удержание воды в коже, и изменение окситалановых волокон, представляющих собой тонкие волокна эластичной сети, организованные перпендикулярно поверхности кожи. В зоне морщин количество окситалановых волокон значительно уменьшаются, либо они вовсе исчезают; так же отмечено изменение ориентации волокон коллагена [7]. *Humbert P. et al.* [11] доказали наличие атрофических изменений как дермы, так и гиподермы в месте расположения морщин. *Marcos-Garcés V. et al.* [15] при гистологическом исследовании биоптатов кожи 45 человек в возрасте от нескольких месяцев до 95 лет, выявили значительное увеличение толщины папиллярной части дермы лица по достижению возраста около 50 лет. Согласно данным авторов, толщина ретикулярной дермы увеличивается примерно в 2 раза, при этом средняя толщина в первые месяцы жизни составляет около 1,6 мм, достигая около 3,2 мм к 50 годам. Что касается макроскопической организации коллагеновых пучков, папиллярная и ретикулярная области дермы также развиваются поразному. В то время как средняя толщина коллагенового пучка уменьшается с 1,0 мкм до 0,8 мкм в папиллярной области, этот параметр увеличивается с 5 мкм до 10 мкм в ретикулярной области. Одновременно с атрофией дермы толщина коллагеновых пучков уменьшается, а пространство между пучками увеличивается, что приводит к снижению плотности ткани как в папиллярной, так и в ретикулярной областях (рис. 2) [15].

Mizukoshi K. et al. [16] также утверждают, что после 50 лет качество дермы постепенно ухудшается: толщина уменьшается, параллельно с прогрессирующим ослаблением и потерей волокнистости дермально-эпидермального соединения. Возрастное изменение папиллярной области дермы было подтверждено при помощи ультразвукового исследования: в стареющей коже эхогенность претерпевает изменения и между эпидермальным эхом и дермой появляется субэпидермальная безэховая полоса, так называемая *SLEB* (субэпидермальная низкоэхогенная полоса) или *SENEB* (субэпидермальная неэхогенная полоса) [7, 17]. Кроме того, по данным *Mlosek R.K. et al.* [17] увеличение толщины *SLEB* связано с задержкой воды в папиллярной дерме. *Oh J.H. et al.* [18] и *Ahmed T. et al.* [3] считают, что эта модификация эхогенных свойств ткани может указывать на изменения в организации и составе матрикса с уменьшением плотности перлекана и гиалуроновой кислоты и плотности коллагеновых фибрилл.

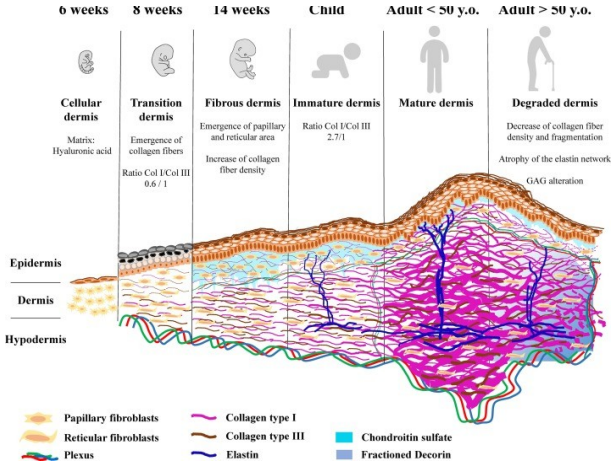


Рис. 2. Схематическое изображение эволюции дермы в процессе развития человека и старения [15]

Возрастным изменениям подвергаются не только структурные элементы дермы всей кожи, в том числе лица, но и сосуды находящиеся в ней [5]. Результаты исследования *Gomi T. et al.* свидетельствую об общем ухудшении состояния кровеносных сосудов в дерме верхней губы в процессе старения. Авторы выявили, что как площадь, так и количество кровеносных сосудов в дерме верхней губы уменьшались с возрастом [9].

Рис. 3. Толщина кожи в различных анатомических зонах лица (межбровье, носогубная складка, подбородок) у обследованных групп женщин младше 40 лет (n=21) и старше 40 лет (n=31)

До настоящего времени уделялось мало внимания изучению возрастных изменениям кожи лица при помощи ультразвука. *Pellacani G. et al.* провели оценку эхографического аспекта кожи лица у молодых людей на разных участках и изменения толщины и эхогенности кожи, которые развиваются с возрастом. Авторы установили, что толщина кожи значительно выше на верхней и нижней губах, подбородке и подглазничной области, чем на центральной и медиальных части лба, щеках. У пожилых людей верифицировано увеличение толщины кожи лица на лбу, щеках, губах, подбородке и носу и истончение под-

глазничных областей по сравнению с более молодыми субъектами. Увеличение значений толщины кожи было статистически значимым на боковых участках лба, верхней и нижней губах и носе. Согласно данным *Pellacani G. et al.* [19], эхогенность кожи была выше в верхней части лица (лоб, подглазничные области и щеки), чем в нижней части (губы и подбородок), о чем свидетельствует уменьшение гипорефлективного эха и увеличение на 30-100 и 100-200 уровне пикселей. У 70% пожилых людей была визуализирована субэпидермальная гипоэхогенная полоса в центральной области лба и щеках, у 80% – на подглазничных участках, у 100% – на верхних губах. У лиц пожилого возраста наблюдалось увеличение значений, относящихся к расширению областей средней и высокой амплитуды (амплитуды 30-100, 100-200 и 201-255) и уменьшение удлинения областей, влияющих на гипорефлективность. Различия были достоверно значимыми в подглазничной области (для полосы 0-30), на щеке (для полосы 100-200) и на верхней губе (для всех интервалов). Нижняя губа и подбородок показали самую низкую отражательную способность с небольшими гиперрефлективными областями (интервалы 100-200 и 201-255), особенно у обследованных молодого возраста. Субэпидермальная гипоэхогенная полоса была документирована на нижней губе у 50% обследованных пожилого возраста и на подбородке у 70%. Ультразвуковое изображение кожи носа имело особую картину: нижняя часть, соответствующая коже, покрывающей хрящ, визуализировалась плохо эхогенной как у молодых, так и у пожилых людей, в то время как верхняя часть, представляющая кожу над костью, демонстрирует гипоэхогенную субэпидермальную область, которая особенно выражена у лиц пожилого возраста [19].

При проведении нашего исследования было выявлено утолщение кожного покрова различных анатомических зон лица у женщин после 40 лет. Так, средний показатель толщины кожи, измеренный при помощи ультразвукового метода, у пациенток младше 40 лет в области межбровья составила 0,213 см, носогубной складки слева – 0,187 см, носогубной складки справа – 0,215 см, щеки слева – 0,226 см, щеки справа – 0, 228 см (рис. 3). В группе женщин старше 40 лет обсуждаемы показатель был на уровне 0,262 см в области межбровья, 0,251 см – носогубной складки слева и 0,241 см справа, 0,255 см – в области щеки слева и 0,249 см справа. В зоне подбородка, наоборот, документировано снижение толщины кожного покрова у женщин более старшего возраста (рис. 3). Полученные нами результаты сопоставимы с опубликованными ранее данными *Pellacani G. et al.* [19], которые так же при ультразвуковом исследовании установили увеличение толщины кожи лица на лбу и щеках у пожилых людей.

Проведенный анализ оценки толщины всех слоев кожи (эпидермиса, дермы, гиподермы) свидетельствует, что ее утолщение с возрастом происходит за счет дермального слоя. Нами установлено утолщение дермы у пациенток после 40 лет во всех анатомических зонах лица с достижением статистически значимого различия в области носогубных складок (p=0,027) и щек (p=0,01) (рис. 4).

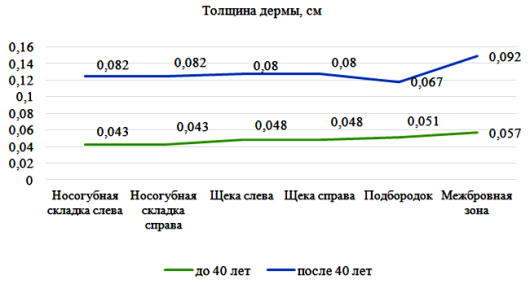


Рис. 4. Толщина дермы у обследованных групп женщин младше 40 лет (n=21) и старше 40 лет (n=31).
Примечание: * – p<0.05

Обращает внимание, что у пациенток до 40 лет наименьшая толщина дермы была диагностирована в области носогубных складок – 0,043 см, а после 40 лет – подбородка и составляла 0,067 см (рис. 4). Наибольшая толщина дермы документирована в межбровной зоне вне зависимости от возраста. Полученные данные согласуются с результатами исследования *V. Haydont et al.* [10], которые при помощи ультразвукового исследования выявили утолщение с возрастом субэпителиальной неэхогенной полосы, которая, по мнению авторов, соответствует папиллярной области дермы, а так же *Marcos-Garcés V. et al.* [15], которые при гистологическом исследовании биоптатов кожи установили значительное увеличение толщины папилярной части дермы лица по достижению возраста около 50 лет.

Заключение. Описанные в обзоре литературы исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют об изменении с возрастом структуры и качества всех слоев кожи лица у женщин, особенно дремы. Результаты проведенного исследования оценки толщины всех слоев кожи (эпидермиса, дермы, гиподермы) свидетельствует, что ее утолщение с возрастом происходит, в основном, за счет дермального слоя. До настоящего времени уделялось мало внимания изучению возрастных изменений кожи лица при помощи ультразвука, поэтому не существует стандартных параметров оценки ее толщины, что требует продолжения исследования.

Литература / References

1. Венидиктова Д.Ю. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования кожи // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 53–56 / Venidiktova DYu. Diagnosticheskie vozmozhnosti kompleksnogo ul'trazvukovogo issledovaniya kozhi [Diagnostic capabilities of complex ultrasound examination of the skin]. Smolenskiy meditsinskiy al'manakh. 2016;1:53-6. Russian.

2. Alfageme R.F. Ecografía cutánea // Actas Dermo-Sifiliográficas. 2014. Vol. 105, №10. P. 891–899 / Alfageme RF. Ecografía cutánea. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2014;105(10):891-9.

3. Ahmed T., Nash A., Clark K.E., Ghibaudo M., de Leeuw N.H., Potter A., Stratton R., Birch H.L., Enea Casse R., Bozec L. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of aging in dermal collagen // Int. J. Nanomed. 2017;21:3303-3314 / Ahmed T, Nash A, Clark KE, Ghibaudo M, de Leeuw NH, Potter A, Stratton R, Birch HL, Enea Casse R, Bozec L. Combining nano-physical and computational investigations to understand the nature of aging in dermal collagen. Int. J. Nanomed. 2017;21:3303-14.

4. Bendeck S.E., Jacobe H.T. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: An example of the use of radiologic techniques to assess skin disease // Dermatologic Therapy. 2007. Vol. 20. P. 86–92 / Bendeck SE, Jacobe HT. Ultrasound as an outcome measure to assess disease activity in disorders of skin thickening: An example of the use of radiologic techniques to assess skin disease. Dermatologic Therapy 2007;20:86-92.

5. Bentov I., Reed M.J. The effect of aging on the cutaneous microvasculature // Microvasc Res. 2015. Vol. 100. P. 25–31 / Bentov I, Reed MJ. The effect of aging on the cutaneous microvasculature. Microvasc Res. 2015;100:25-31.

6. Brincat M.P., Baron Y.M., Galea R. Estrogens and the skin // Climacteric. 2005. Vol. 8, N2. P. 110–123 / Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. Climacteric. 2005; 8(2):110-23.

7. Bruno V.H., Bernard A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics // Mechanisms of Ageing and Development. 2019. Vol. 177. P. 150–156 / Bruno VH, Bernard A, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. Mechanisms of Ageing and Development. 2019;177:150-6.

8. Cotofana S., Fratila A.A.M., Schenck T.L. The Anatomy of the Aging Face: A Review // Facial Plast Surg 2016. Vol. 32. P. 253–260 / Cotofana S, Fratila AAM, Schenck TL. The Anatomy of the Aging Face: A Review. Facial Plast Surg 2016;32:253-60.

9. Gomi T., Imamura T. Age-related changes in the vasculature of the dermis of the upper lip vermilion. // Aging (Albany NY). 2019. Vol. 11, N11. P. 3551–3560 / Gomi T, Imamura T. Age-related changes in the vasculature of the dermis of the upper lip vermilion. Aging (Albany NY). 2019;11(11):3551-60.

10. Haydont V., Bernard B.A., Fortunel N.O. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics // Mechanisms of Ageing and Development. 2019. Vol. 177. P. 150–156 / Haydont V, Bernard BA, Fortunel NO. Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. Mechanisms of Ageing and Development. 2019;177:150-6.

11. Humbert P., Viennet C., Legagneux K., Grandmottet F., Robin S., Oddos T., Muret P. In the shadow of the wrinkle: theories // J. Cosmet. Dermatol. 2012. Vol. 11. P. 72–78 / Humbert P, Viennet C, Legagneux K, Grandmottet F, Robin S, Oddos T, Muret P. In the shadow of the wrinkle: theories. J. Cosmet. Dermatol. 2012;11:72-8.

12. Ilankovan V. Anatomy of ageing face // Br J Oral Maxillofac Surg. 2014. Vol. 52, N3. P. 195–202 /Ilankovan V. Anatomy of ageing face. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014;52(3):195-202.

13. Kawabata K., Kobayashi M., Kusaka-Kikushima A. A new objective histological scale for studying human photoaged skin // Skin Res. Technol. 2014. Vol. 2. P. 155–163 / Kawabata K, Kobayashi M, Kusaka-Kikushima A. A new objective histological scale for studying human photoaged skin. Skin Res. Technol. 2014;2:155-63.

14. Lephart E.D. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women // Journal of Cosmetic Dermatology. 2018. Vol. 17, N3. P. 282–288 / Lephart ED. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. Journal of Cosmetic Dermatology. 2018;17(3):282-8.

15. Marcos-Garcés V., Molina Aguilar P., Bea Serrano C., García Bustos V., Benavent Seguí J., Ferrández Izquierdo A., Ruiz-Saurí A. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study // J. Anat. 2014. Vol. 225. P. 98–108 / Marcos-Garcés V, Molina Aguilar P, Bea Serrano C, García Bustos V, Benavent Seguí J, Ferrández Izquierdo A, Ruiz-Saurí A. Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing – a morphometric and comparative study. J. Anat. 2014;225:98-108.

16. Mizukoshi K., Yonekura K., Futagawa M., Nakamura T., Hirayama K., Tak ahashi K. Changes in dermal papilla structures due to aging in the facial cheek region. // Skin Res. Technol. 2015. Vol. 21. P. 224–231 / Mizukoshi K, Yonekura K, Futagawa M, Nakamura THirayama K, Tak ahashi K. Changes in dermal papilla structures due to aging in the facial cheek region. Skin Res. Technol. 2015;21:224-31.

17. Mlosek R.K., Malinowska S. Ultrasound image of the skin, apparatus and imaging basics // J Ultrason. 2013. Vol. 13, N53. P. 212–221 / Mlosek RK, Malinowska S. Ultrasound image of the skin, apparatus and imaging basics. J Ultrason. 2013;13(53):212-21.

18. Oh J.H., Kim Y.K., Jung J.Y., Shin J.E., Chung J.H. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo // Exp. Dermatol. 2011. Vol. 20. P. 454–456 / Oh JH, Kim YK, Jung JY, Shin JE, Chung JH. Changes in glycosaminoglycans and related proteoglycans in intrinsically aged human skin in vivo. Exp. Dermatol. 2011;20:454-6.

19. Pellacani G., Seidenari S. Variations in Facial Skin Thickness and Echogenicity with Site and Age // Acta Derm Venereol. 1999. Vol. 79. P. 366–369 / Pellacani G, Seidenari S. Variations in Facial Skin Thickness and Echogenicity with Site and Age. Acta Derm Venereol. 1999;79:366-9.

20. Schreml S. Impact of age and body site on adult female skin surface pH // Dermatology. 2012. Vol. 224, N1. P. 66–71 / Schreml S. Impact of age and body site on adult female skin surface pH. Dermatology. 2012;224(1):66-71.

21. Tobin D.J. Introduction to skin aging // Journal of Tissue Viability. 2017. Vol. 26. N1. P. 37–46 / Tobin DJ. Introduction to skin aging. Journal of Tissue Viability. 2017;26(1):37-46.

22. Windhager S., Mitteroecker P., Rupić I. Facial aging trajectories: A common shape pattern in male and female faces is disrupted after menopause // Am J Phys Anthropol. 2019. Vol. 169, N4. P. 678–688 / Windhager S, Mitteroecker P, Rupić I. Facial aging trajectories: A common shape pattern in male and female faces is disrupted after menopause. Am J Phys Anthropol. 2019;169(4):678-88.

Библиографическая ссылка:
Омурзакова А.Т., Изранов В.А. Возрастные изменения кожи лица (обзор литературы и результаты собственных исследований) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 105–109. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16621.

Bibliographic reference:
Omurzakov AT, Isanov VA. Vozrastnye izmeneniya kozhi litsa (obzor literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovaniy) [Age-related changes in facial skin: literature review and own research results]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:105-109. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16621. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 110–115
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 110–115

Раздел III

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ (03.01.00)

Section III

PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY (03.01.00)

УДК: 611.441 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16477

ТОПОГРАФИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-КОЛЛОИДНЫХ ОТНОШЕНИЙ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

А.В. БЕЗДЕНЕЖНЫХ, Н.И. ГРИШИНА

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, Нижегородская обл., 603005, Россия, e-mail: natom311@gmail.com

Аннотация. В качестве функциональной единицы щитовидной железы традиционно рассматриваются фолликулы, изменения которых происходят под влиянием многих факторов, в том числе, двигательной активности. Более точным морфологическим критерием, отражающим функциональное состояние щитовидной железы, являются не характеристики фолликулов, а эпителиально-коллоидно-стромальные отношения в органе. ***Цель исследования:*** изучение соотношения площади, занимаемой коллоидом и паренхимой в центральной, промежуточной, периферической зонах щитовидной железы собак при различных режимах мышечной деятельности. ***Материалы и методы исследования:*** исследовались оцифрованные срезы различных топографических зон правой доли щитовидной железы, окрашенные гематоксилин-эозином, в которых анализировали тканевые компоненты органа, у 16 конт и 67 экспериментальных собак-самцов, получавших однократные и многократные мышечные нагрузки. ***Результаты и их обсуждение.*** При однократных нагрузках стартового характера (время бега 8,25±0,73 мин) срочная адаптация щитовидной железы характеризовалась смещением эпителиально-коллоидных отношений в сторону коллоида и незначительным увеличением стромы; при тренирующих воздействиях (27,76±4,67 мин) отражением адаптации органа к данным параметрам бега являлось увеличение площади коллоида, уменьшение площади паренхимы и минимальная площадь стромы; при предельных нагрузках (73,14±14,97 мин) выявлена активная резорбция коллоида и связанное с этим относительное увеличение площади паренхимы и стромы. При многократных нагрузках тренирующего типа эпителиально-коллоидные соотношения отражают долговременную адаптацию организма, а в группе, которая после цикла тренировок получала нагрузки стартового характера эти отношения более выражены. Общей тенденцией изменений всех зон по сравнению с контролем при однократных и многократных воздействиях является достоверное увеличение площади коллоида и уменьшение площади паренхимы. Для группы с однократными предельными нагрузками характерна «парадоксальная» реакция всех зон: площадь коллоида уменьшалось, площади паренхимы и стромы увеличивалась. Мы связываем это с реакцией на избыточное воздействие, приводящее к исчерпанию функционального резерва органа и повышенными требованиями, предъявляемыми к паренхиме и ее сосудистому обеспечению. Таким образом, при различных режимах мышечной деятельности эпителиально-коллоидное отношение в целом, а также в центральной и промежуточной, промежуточной и периферической зон щитовидной железы, смещается в сторону увеличения коллоида, стромального (сосудистого) обеспечения и уменьшении паренхимы органа, а длительность бега влияет на выраженность этих изменений.

Ключевые слова: щитовидная железа, коллоид, эпителий, строма, топография, зональная организация, двигательная активность, мышечные нагрузки.

TOPOGRAPHY OF EPITHELIAL–COLLOID RELATIONS IN THE THYROID GLAND IN DIFFERENT MODES OF MOTOR ACTIVITY

A.V. BEZDENEZHNYKH, N.I. GRISHINA

FSBEI HE «Volga Medical Research University» MOH Russia, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Region, 603005, Russia, e-mail: natom311@gmail.com

Abstract. Follicles are traditionally considered as a functional unit of the thyroid gland (TG), changes in which occur under the influence of many factors, including motor activity. The epithelial-colloid-stromal relations are used as more accurate morphological criterion reflecting the functional state of an organ than the parameters of follicles. ***Objective:*** To study the ratio of the area occupied by the colloid and parenchyma in the topographic (central, intermediate, peripheral) zones of the thyroid gland in dogs with various modes of muscle activity. ***Materials and methods:*** digitized sections of different areas of the right thyroid lobe stained with hematoxylin-eosin were examined, in which individual tissue components of the organ were analyzed in 16 control and 67 experimental male dogs receiving single and multiple muscular loads. **Results:** after starting single loads (running time 8.25±0.73 min), the

urgent adaptation of the thyroid gland was characterized by a shift of the epithelial-colloidal relationship towards the colloid and a slight increasing area of the stroma; the area of the colloid increases, the area of the parenchyma decreases and area of stroma was minimal that reflecting of the organ's adaptation after training loads (27.76±4.67 min); an active resorption of the colloid and the associated relative increasing areas of the parenchyma and stroma were detected after ultimate loads (73.14±14.97 min). With repeated loads of a training type, the epithelial-colloidal ratios reflect the long-term adaptation of the body, and in the group that after a training cycle received starting loads, these relations are more pronounced. The area of the colloid was significantly larger and the area of the parenchyma was significantly smaller in all zones after single and multiple physical loads than in control dogs. It is the general tendency of changes. Opposite "paradoxical" reaction of all zones was after single ultimate loads: the area of the parenchyma and area of stroma were larger and the area of the colloid was smaller than in control. We associate this with the reaction to excessive exposure, leading to the exhaustion of the functional reserve of the organ and the increased requirements for the parenchyma and its vascular maintenance. Thus, with different modes of muscular activity, the epithelial-colloidal ratio as a whole, as well as in the central and intermediate, intermediate and peripheral areas of the thyroid gland, is shifted towards an increase in colloid, stromal (vascular) maintenance and reduction of the organ parenchyma; level of changes depends on time of motor activity.

Keywords: thyroid gland, colloid, epithelial cells, stroma, topography, zonal organization, motor activity, muscular load.

Введение. Функциональной единицей *щитовидной железы* (ЩЖ) являются фолликулы, заполненные коллоидом [13]. Интегральным показателем изменения функциональной активности органа является диаметр фолликулов, изменения которого происходит под влиянием множество факторов [4,7,9], среди которых можно рассматривать различные режимы двигательной активности [2].

Ряд авторов считает более точным морфологическим показателям, отражающим функциональное состояние органа, не диаметр фолликулов, а фолликулярно-коллоидный индекс или индекс активности ЩЖ [8], выраженный как отношение площадей/объемов фолликулярных клеток к коллоиду [6]. Следует отметить, что кроме фолликулярного эпителия, формирующего стенку фолликула, выделяют и интерфолликулярный эпителий, без оценки которого представления о паренхиме органа будут не полными.

Цель исследования – изучение соотношения площади, занимаемой коллоидом и паренхимой в центральной, промежуточной, периферической зонах щитовидной железы собак при различных режимах мышечной деятельности.

Материалы и методы исследования. Животные (собаки-самцы, возраста от 1,5 до 2-х лет) содержались в виварии на стандартном рационе питания сроком не менее одного месяца, при этом фиксировалась продолжительность светового дня, температура окружающей среды.

Исследования на животных проведены в соответствии с приказами Минвуза СССР № 742 от 13.11.84 «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом №313 от 21.12.18. Взятие материала осуществляли под внутривенным общим комбинированным наркозом (2% ромитар, «золетил-50») в стандартное время суток – 10-12 часов.

Контрольная группа представлена 16 животными. Экспериментальные группы получали однократные и многократные нагрузки (бег на ленте тредмила со скоростью 15 км/час) при динамическом контроле *частоты сердечных сокращений* (ЧСС). В контрольной группе средняя ЧСС составила 125±6,92 уд/мин. Однократные нагрузки представлены тремя видами воздействий: тренирующего характера – 8 животных, время бега 27,76±4,67 мин, ЧСС 205±10,15 уд/мин; стартового характера – 11 собак, время бега 8,25±0,73 мин при ЧСС 201±13,47 уд/мин; предельными нагрузками – 12 животных 73,14±14,97 мин, ЧСС 191±6,41 уд/мин. Многократные воздействия были в виде циклов тренировок, каждый из которых состоял из тренирующих (первый этап) и стартовых нагрузок (второй этап) и представлены тремя группами. Первая группа (12 животных) – общее количество нагрузок 23,25±0,66 – после первого этапа тренирующих *индивидуально дозированных двигательных нагрузок* (ИДДН) (время бега 45,64±1,83 мин, ЧСС 169±1,85 уд/мин) получала воздействия стартового характера (время бега 11,81±0,38 мин, ЧСС 168±3,30 уд/мин). Во второй группе (10 собак) – общее количество нагрузок 55,50+2,45 – тренирующими нагрузками и стартовыми ИДДН моделировали последовательно три цикла воздействий – время бега 64,02±3,4 мин и ЧСС 168±2,35 уд/мин (при стартовых нагрузках среднее время 10,4±0,27 мин, ЧСС 172±2,38 уд/мин). В третьей группе у 11 животных формировали четыре цикла (общее количество нагрузок 70,54±2,52), время бега составило 71,3±2,56 мин при средней ЧСС 173,59±2,56 уд/мин (среднее время бега при стартовых нагрузках 9,85±0,25 мин, ЧСС 183,33±2,57 уд/мин).

Анализу подвергались поперечные срезы парафин-целлоидиновых блоков (фиксатор 10% нейтральный формалин) средней части правой доли ЩЖ толщиной 3 мкм, изготовленных с помощью роторного микротома и окрашенных гематоксилин-эозином. Захват кадров (ув. 400) проводился с учетом топографии всего среза относительно его геометрического центра в центральной, промежуточной и периферических зонах в 40 полях зрения [1]. На оцифрованных кадрах в графическом редакторе выделяли коллоид фолликулов, строму и паренхиму. После предварительной калибровки в программе *Image Tools* 3.0 измеряли площадь, занимаемую коллоидом, паренхимой и стромой (как в абсолютных значениях – мкм^2, так и в процентном отношении) [5]. В программе «*AnalystSoft Inc.,*

StatPlus, версия 6 (*www.analystsoft.com*)» получали данные описательной статистики, оценивали нормальность распределения, проводили сравнение показателей разных групп (непараметрическим критерием Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение. Абсолютные значения площадь коллоида *Me (Q1–Q3)* мкм^2 приведены в табл. 1.

Таблица 1

Площадь коллоида, паренхимы и стромы у животных разных групп, *Me (Q1–Q3)* мкм^2

Группы	Коллоид	Паренхима	Строма
Контроль (*n*=16)	77876 (65400-89578)	49777 (39010-61423)	12140 (9196- 17149)
Тренирующие нагрузки (*n*=8)	78542 ↑ (67828-93333) ##	48335 ↓ (138328-58759)	10620 ↓ (8101-14931) #
Стартовые нагрузки (*n*=12)	78102 ↑ (62904-95065)*	50031 ↑ (36108-64274)*	12066 ↑ (9061-16768)
Предельные нагрузки (*n*=14)	59257 ↓ (42531-74017)#	67748 ↑ (55301-85116) #	11194 ↓ (8519-17132)
Многократные 1 (*n*=12)	86866 ↑ (71387-98141)*	37317 ↓ (28516-54034)*	14036 ↑ (9621-20905) ##
Многократные 2 (*n*=10)	81373 ↑ (60722-96817)	47958 ↓ (30403-66073)	11440 ↑ (8554-15190)#
Многократные 3 (*n*=11)	80192 ↑ (66687-92474)#	47713 ↓ (36450-62115)	10900 ↓ (8091-15010)#

Примечание: *p*<0,01 * – попарного сравнения между группами однократные Стартовые и Многократные 1; *p*<0,01 # – отличия от контроля; *p*<0,05 ## – отличия от контроля

Площадь коллоида *Me (Q1–Q3)* % в группе контроль составила 54,90 (45,44-62,42), паренхимы 35,48 (28,71-44,54), стромы 8,21 (6,30-11,48) и достоверно отличилась от показателей экспериментальных групп.

При однократных тренирующих нагрузках (*p*<0,01) площадь коллоида возрастала и составила 59,43% (48,96-69,90), площадь паренхимы 32,36% (23,44-41,27) и стромы 7,12% (5,39-9,96) уменьшалась. При однократных стартовых нагрузках изменения менее значимы (*p*<0,05). При однократных предельных нагрузках показатели коллоида были выше (*p*<0,01), чем в группе контроля 50,41% (39,54-60,45), а паренхимы соответственно ниже 38,85% (28,59-48,55), площадь стромы в этой группе была максимальна среди всех однократных воздействий 9,27% (6,91-13,11).

Смещение эпителиально-коллоидных отношений в сторону коллоида характерно (*p*<0,01) и при многократных нагрузках (рис. 1), при этом оно максимально в группе с самым коротким циклом тренировок Многократные 1 60,94% (49,91-68,96), минимально в группе с самым продолжительным циклом тренировок Многократные 3 56,59% (47,06-65,13), а в группе Многократные 2 (общее количество нагрузок 55,50+2,45) занимала промежуточное положение 59,92% (47,10-69,47). Подобная динамика характерна и в отношении стромы 9,84% (6,81-14,70), 7,68% (5,69-10,58) и 8,68% (6,37-11,86) соответственно. Площадь паренхимы минимальна в группе Многократные 1 и составила 26,46% (20,29-38,56), максимальна в группе Многократные 3 33,56% (25,64-43,74), группа Многократные 2 занимала промежуточное положение 30,08% (20,33-42,59).

Для животных получавшие стартовые нагрузки, как однократные (группа Стартовые нагрузки), так и многократные на фоне цикла тренирующих воздействий (группа Многократные 1) сохранялась общая тенденция (*p*<0,01) увеличения площади коллоида и стромы и уменьшения паренхимы, а в отношении группы Многократные 1 эти значения максимальны среди всех групп.

Таким образом, при однократных нагрузках стартового характера (время бега 8,25±0,73 мин) срочная адаптация ЩЖ характеризовалась смещением эпителиально-коллоидных отношений в сторону коллоида и уменьшением стромы; однократные тренирующие воздействия (время бега 27,76±4,67 мин) сопровождаются увеличением площади коллоида, уменьшением площади паренхимы и минимальными значениями стромы, что, по нашему мнению, отражало адаптацию органа к данным параметрам бега; при предельных нагрузках (отказ от бега наступал через 73,14±14,97 мин) выявлена активная резорбция коллоида и связанное с этим относительное увеличение площади паренхимы и стромы.

При многократных нагрузках тренирующего типа достигается баланс накопления и резорбции коллоида (источника формирования тиреоидных гормонов), обеспечивающий долговременную адаптацию организма, на этом фоне в группе, которая после цикла тренирующих получала нагрузки стартового характера, выявлена максимальная площадь, занимаемая коллоидом и стромой и минимальная площадь паренхимы.

Общей тенденцией изменений всех зон (центральной, промежуточной, периферической) по сравнению с контролем при однократных и многократных воздействиях является достоверное (табл. 2) увеличение площади коллоида и уменьшение площади паренхимы. Стромальный компонент всех зон в группах однократные Тренирующие и Многократные 3 уменьшался, в отличии от групп однократные Стартовые нагрузки, Многократные 1, Многократные 2 где его площадь возрастала. Для группы с однократными Предельными нагрузками характерна «парадоксальная» реакция всех зон: площадь коллоида уменьшалось, площади паренхимы и стромы увеличивалась (рис. 2).

Отличия площади стромы (*p*<0,05) промежуточной и периферических зон в группе контроль подтверждает мнение исследователей [12] об особых условиях кровоснабжения периферии железы, за счет сосудов капсулы органа.

Таблица 2

Площадь коллоида, паренхимы и стромы у животных разных групп в центральной, промежуточной и периферических зонах, *Me (Q1–Q3)* %

Признаки по зонам	Центральная зона			Промежуточная зона			Периферическая зона		
Группы	Коллоид	Паренхима	Строма	Коллоид	Паренхима	Строма	Коллоид	Паренхима	Строма
Контроль (*n*=16)	54,43 (43,18-62,22) &	36,75 (29,20-45,76) &&	8,20 (6,38-12,37)	53,50 (43,56-61,35) *,^	36,35 (29,13-45,80) **,^^	8,58 (6,41-11,52) ^^	56,31 (49,77-63,91) &,^	34,35 (27,60-41,10) &&, ^^	7,70 (6,19-10,94) ^^
Тренирующие Нагрузки (*n*=8)	58,38 ↑ (47,32-66,79) #**	33,43 ↓ (25,61-41,33) ##**	7,70 ↓ (5,74-11,33)	62,78 ↑ (52,45-72,16) #**, ^^	29,56 ↓ (20,28-38,62) #**, ^^	7,70 ↓ (5,74-11,33)	58,64 ↑ (48,82-68,33) ^^	33,80 ↓ (24,63-41,69) ^^	7,00 ↓ (4,95-9,51) ##
Стартовые нагрузки (*n*=12)	54,97 ↑ (43,00-65,96)	35,07 ↓ (25,76-43,59)	9,07 ↑ (6,92-13,00)	53,49 (43,05-63,72)	36,32 ↓ (26,97-45,02)	8,91 ↑ (6,44-12,25)	57,95 ↑ (45,40-67,56)	32,51 ↓ (22,40-44,41)	8,37 ↑ (6,38-11,58)
Предельные нагрузки (*n*=14)	50,14 ↓ (38,09-59,09) ##	39,54 ↑ (29,5-49,92)	9,29 ↑ (6,73-13,29) ##	49,70 ↓ (40,96-57,73) #, ^^	39,28 ↑ (30,55-47,47)	9,52 ↑ (6,98-12,97) #	53,93 ↓ (41,05-63,73) ##, ^^	35,70 ↑ (26,51-48,01)	9,12 ↑ (7,11-11,92) #
Многократные 1 (*n*=12)	57,44 ↑ (46,73-68,67) #, &	27,59 ↓ (21,59-38,18) #	10,82 ↑ (7,68-16,13) #, &&	59,58 ↑ (48,90-67,36) #, ^	27,27 ↓ (20,57-40,10) #	10,28 ↑ (7,07-15,84) #, ^^	63,42 ↑ (53,61-70,46) #, &, ^	25,94 ↓ (19,17-36,08) #	9,10 ↑ (6,50-12,53) #, &&,^^
Многократные 2 (*n*=10)	57,01 ↑ (47,94-67,76) #	30,47 ↓ (21,35-41,22) #	8,73 ↑ (6,84-12,25)	58,29 ↑ (44,09-68,18) #	30,81 ↓ (20,42-44,10) #	9,22 ↑ (6,24-13,22)	62,06 ↑ (49,23-71,10) #	27,90 ↓ (18,51-41,01) #	8,33 ↑ (6,28-11,14)
Многократные 3 (*n*=11)	56,80 ↑ (46,66-64,28) ##	34,15 ↓ (27,39-44,79)	7,57 ↓ (5,43-10,29) ##	56,24 ↑ (46,49-66,65) #	33,17 ↓ (23,55-43,21) #	7,79 ↓ (5,84-11,52)	56,80 ↑ (49,07-65,16)	33,57 ↓ (24,86-42,90)	7,68 ↓ (5,82-10,21)

Примечание: отличия от контроля *p*<0,01 #, *p*<0,05 ##; внутри группы: центральная – промежуточная зоны *p*<0,01 *, *p*<0,05 **; центральная – периферическая зоны *p*<0,01 &, *p*<0,05 &&; промежуточная – периферическая зоны *p*<0,01 ^, *p*<0,05 ^^

В группе Контроль статистически достоверные отличия выявлены в отношении площади коллоида и паренхимы центральной и промежуточной, центральной и периферической, промежуточной и периферических зон, а также стромы промежуточной и периферической зон (табл. 2). Привнесение различных режимов двигательной активности, сглаживает эти отличия, и они проявляются только в группах с однократными Тренирующими нагрузками и Многократными 1.

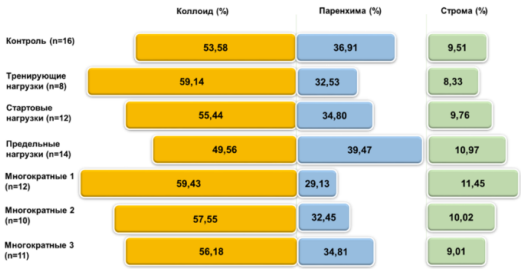


Рис. 1. Соотношение средних площадей занимаемых коллоидом, паренхимой и стромой у контрольной и экспериментальных групп

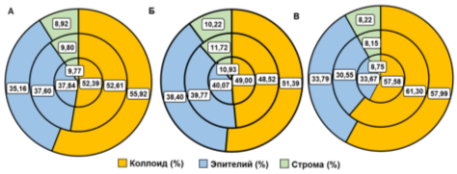


Рис. 2. Соотношение средней площади занимаемых коллоидом, паренхимой и стромой у контрольной (А) и экспериментальных групп (однократные Б – стартовые, В – предельные нагрузки) в центральной, промежуточной и периферических зонах

Достоверное увеличением площади стромы в группе Многократные 1 (как в отношения контроля, так и среди всех зон) может свидетельствовать об увеличении емкости сосудистого русла [11] в нашем случае под влиянием данного режима двигательной активности.

Заключение. Рассматривая особенности структурной организации ЩЖ, мы согласны с мнением *A. Schlüter* и др. [17]. о выделении двух компонентов органа – фолликулярно-паренхиматозного и стромально-сосудистого. Как показали наши исследования [1] именно соотношение площади коллоида и паренхимы являются одним из критериев функциональной активности железы в том числе и под влиянием мышечных нагрузок. Как правило изменение этих соотношений сопровождается неофолликулогенезом. Образование новых фолликулов происходит за счет разных источников (солидных гнезд, почек роста и деления просвета в фолликулах) [15] и механизмов [16] и опосредуется рядом регуляторных факторов [14], однако никто не отрицает роль и участие экстрафолликулярного эпителия в этих преобразованиях, как в норме, так и патологии [3]. Таким образом, наш подход изучения структурных преобразований ЩЖ с учетом всех фракций эпителия (фолликулярного и интерфолликулярного) формирует более целостные представления о эпителиально-коллоидных отношениях в органе.

Для двигательной активности (бег на ленте тредмила) при однократных и многократных нагрузках выявлены достоверное увеличение площади занимаемой коллоидом, уменьшение площади паренхимы, изменения стромального компонента щитовидной железы. Исключение составляют одно-

кратные предельные нагрузки (отказ от бега наступал через 73,14±14,97 мин) для которых характерна парадоксальная реакция: уменьшение площади коллоида, увеличение площади паренхимы и стромы. Мы связываем это с реакцией на избыточное воздействие, приводящее к исчерпанию функционального резерва органа и повышенными требования предъявляемыми к паренхиме и его сосудистому обеспечению.

Изменения центральной, промежуточной и периферической зон органа при мышечных нагрузках повторяют реакцию органа в целом, но имеют различную степень выраженности в зависимости от параметров бега (количества повторений нагрузок и его продолжительности).

Литература / References

1. Безденежных А.В. Коллоидно-эпителиальные отношения топографических зон щитовидной железы в разные сезоны года. Единство науки, образования и практики медицины будущего". Посвящается 110-летию со дня рождения академика АМН СССР, профессора Д.А. Жданова и 260-летию Первого МГМУ имени И.М. Сеченова : сб. статей. / под ред. В.Н. Николенко, Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова, А.Е. Стрижков, Л.А. Клюева, К.В. Булыгин. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, 2018. С.154–156 / Bezdenezhnykh AV. Kolloidno-epitelial'nye otnosheniya topograficheskikh zon shchitovidnoy zhelezy v raznye sezony goda. Edinstvo nauki, obrazovaniya i praktiki meditsiny budushchego". Posvyashchaetsya 110-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AMN SSSR, professora Zhdanova DA. i 260-letiyu Pervogo MGMU imeni IM Sechenova: sb. statey. / pod red. Nikolenko DA, Nikityuk DB, Klochkova SV, Strizhkov AE, Klyueva LA, Bulygin KV. [Colloid-epithelial relations of topographical zones of the thyroid gland in different seasons of the year. Unity of science, education and practice of medicine of the future". Dedicated to the 110th anniversary of the birth of academician of the USSR Academy of medical Sciences, Professor D. A. Zhdanov and the 260th anniversary Of the First Sechenov Moscow state UNIVERSITY: collection of articles. Edited By Nikolenko N, Nikitiuk DB, Klochkova SV, Strizhkov AE, Klyuyeva LA, Bulygin KV.]. Moscow: Pervyy MGMU imeni I.M. Sechenova; 2018. Russian.

2. Безденежных А.В. Морфофункциональная характеристика парафолликулярных клеток щитовидной железы собак при различных видах двигательной активности // Журнал анатомии и гистопатологии. 2018. Т. 7, № 1. С. 27–32 / Bezdenezhnykh AV. Morfofunktsional'naya kharakteristika parafollikulyarnykh kletok shchitovidnoy zhelezy sobak pri razlichnykh vidakh dvigatel'noy aktivnosti [Morphofunctional characteristics of parafollicular cells of the thyroid gland in dogs with various types of motor activity]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2018;7(1):27-32. Russian.

3. Боташева В.С., Калоева А.А., Эркенова Л.Д. Оценка пролиферативной активности тиреоцитов при узловом зобе // Фундаментальные исследования. 2015. №1. С. 699–703 / Botasheva VS, Kaloeva AA, Erkenova LD. Otsenka proliferativnoy aktivnosti tireotsitov pri uzlovom zobe [Evaluation of proliferative activity of thyrocytes in nodular goiter]. Fundamental'nye issledovaniya. 2015;1:699-703. Russian.

4. Гармаева Д.К., Егорова А.И., Лушникова Е.Л. Структурная реорганизация щитовидной железы мужской популяции Республики Саха (Якутия) в зависимости от этнического и климатического факторов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: ежемесячный международный научно-теоретический журнал. 2016. Т.162, № 11. С. 649–652 / Garmaeva DK, Egorova AI, Lushnikova EL. Strukturnaya reorganizatsiya shchitovidnoy zhelezy muzhskoy populyatsii Respubliki Sakha (Yakutiya) v zavisimosti ot etnicheskogo i klimaticheskogo faktorov [Structural reorganization of the thyroid gland of the male population of the Republic of Sakha (Yakutia) depending on ethnic and climatic factors]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny: ezhemesyachnyy mezhdunarodnyy nauchno-teoreticheskiy zhurnal. 2016;162(11):649-52. Russian.

5. Елчиева И.А. Коллоидно-паренхиматозные отношения в щитовидной железе при различных режимах двигательной активности // Фундаментальная наука и клиническая медицина. 2012. Т. 15. С. 101–102 / Elchieva IA. Kolloidno-parenkhimatoznye otnosheniya v shchitovidnoy zheleze pri razlichnykh rezhimakh dvigatel'noy aktivnosti [Colloid-parenchymal relations in the thyroid gland in different modes of motor activity]. Fundamental'naya nauka i klinicheskaya meditsina. 2012;15:101-2. Russian.

6. Кулаева В.В., Быков В.Л. Морфометрическая и гистохимическая характеристика щитовидной железы при воздействии пептидного морфогена гидры // Морфология. 2016. №1. С. 64–68 / Kulaeva VV, Bykov VL. Morfometricheskaya i gistokhimicheskaya kharakteristika shchitovidnoy zhelezy pri vozdeystvii peptidnogo morfogena gidry [Morphometric and histochemical characteristics of the thyroid gland when exposed to the peptide morphogen Hydra]. Morfologiya. 2016;1:64-8. Russian.

7. Хадарцев А.А., Воронцова З.А., Есауленко И.Э., Гонтарев С.Н., Попов С.С., Свиридова О.А. Морфофункциональные соотношения при воздействии импульсных электромагнитных полей. Тула-Белгород, 2012 / Khadartsev AA, Vorontsova ZA, Esaulenko IE, Gontarev SN, Popov SS, Sviridova OA. Morfofunktsional'nye sootnosheniya pri vozdeystvii impul'snykh elektromagnitnykh poley [Morphofunctional relations under the influence of pulsed electromagnetic fields]. Tula-Belgorod; 2012. Russian.

8. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство. СПб.: СОТИС, 2002. 288 с. / Khmel'nitskiy OK. Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy shchitovidnoy zhelezy. Rukovodstvo [Cytological and histological diagnostics of thyroid diseases. Guide]. SPb.: SOTIS; 2002. Russian.

9. Шестакова Е.Н., Воронцова З.А., Афанасьев Р.В. Морфологические изменения в щитовидной железе крыс при однократном и фракционированном гамма-облучений // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2007. №1. С. 17–19 / Shestakova EN, Vorontsova ZA, Afanas'ev RV. Morfologicheskie izmeneniya v shchitovidnoy zheleze krys pri odnokratnom i fraktsionirovannom gamma-oblucheniy [Morphological changes in the rat thyroid gland during single and fractionated gamma irradiation]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2007;1:17-9. Russian.

10. Barrett J. The Thyroid Gland Eugene. Medical Physiology E-Book W.F. Boron, E.L. Boulpaep. 3 ed. Elsevier Health Sciences, 2016. P. 1006–1017 / Barrett J. The Thyroid Gland Eugene. Medical Physiology E-Book. W.F. Boron, E.L. Boulpaep. 3 ed. Elsevier Health Sciences; 2016.

11. Ginda W. Decrease of TSH Levels and Epithelium/Colloid Ratio in Rat Thyroid Glands Following Administration of Proadrenomedullin N-Terminal Peptide (12-20) // Hormone and Metabolic Research. 2000. Vol. 32, № 1. P. 10–14 / Ginda W. Decrease of TSH Levels and Epithelium/Colloid Ratio in Rat Thyroid Glands Following Administration of

Proadrenomedullin N-Terminal Peptide (12-20). Hormone and Metabolic Research. 2000;32(1):10-4.

12. Felice M., Lauro R. Anatomy and development of the thyroid // Endocrinology: Adult and Pediatric. 7 ed. – Elsevier, 2016. P. 1257–1277 / Felice M, Lauro R. Anatomy and development of the thyroid. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7 ed. Elsevier; 2016.

13. Hermanson, J. The Endocrine System: In. Miller's Anatomy of the Dog. Medical Physiology E-Book. J. Hermanson, A. Lahunta. 5 ed. Saunders, 2019. P. 476–480 / Hermanson J. The Endocrine System: In. Miller's Anatomy of the Dog. Medical Physiology E-Book. J. Hermanson, A. Lahunta. 5 ed. Saunders; 2019.

14. Kameda Y. Follicular cell lineage in persistent ultimobranchial remnants of mammals // Cell and tissue research. 2019. Vol. 376, №1. P. 1–18 / Kameda Y. Follicular cell lineage in persistent ultimobranchial remnants of mammals. Cell and tissue research. 2019;376(1):1-18.

15. Lee J. Morphological and functional changes in the thyroid follicles of the aged murine and humans // Journal of pathology and translational medicine. 2016. Vol. 50, № 6. P. 426–435 / Lee J. Morphological and functional changes in the thyroid follicles of the aged murine and humans. Journal of pathology and translational medicine. 2016;50(6):426-35.

16. Moskalenko R. Intrafollicular pressure of colloid thyroid gland determinate the type of folliculogenesis // Georgian Med News. 2012. Vol. 205, №4. P. 67–73 / Moskalenko R. Intrafollicular pressure of colloid thyroid gland determinate the type of folliculogenesis. Georgian Med News. 2012;205(4):67-73.

17. Schlüter A. Noninflammatory diffuse follicular hypertrophy/hyperplasia of graves disease: Morphometric evaluation in an experimental mouse model // European Thyroid Journal. 2018. Vol. 13, № 4. P. 1–9 / Schlüter A. Noninflammatory diffuse follicular hypertrophy/hyperplasia of graves disease: Morphometric evaluation in an experimental mouse model. European Thyroid Journal. 2018;13(4):1-9.

Библиографическая ссылка:
Безденежных А.В., Гришина Н.И. Топография эпителиально–коллоидных отношений в щитовидной железе при различных режимах двигательной активности // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 110–115. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16477.

Bibliographic reference:
Bezdenezhnykh AV, Grishina NI. Topografiya epitelial'no–kolloidnykh otnosheniy v shchitovidnoy zheleze pri razlichnykh rezhimakh dvigatel'noy aktivnosti [Topography of epithelial–colloid relations in the thyroid gland in different modes of motor activity]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:110-115. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16477. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 116–118
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 116–118

УДК: 611.718.4(470. 332):312 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16228

СПОСОБ ИЗМЕРЕНИЯ УГЛА СКРУЧЕННОСТИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

О.Ю. ТЕЙКИНА, В.Г. МЕРЕНКОВ, И.М. ПРУДНИКОВ

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Крупской, д. 28, г. Смоленск, 214019, Россия

Аннотация. В статье изложен оригинальный способ измерения углов скрученности длинных трубчатых костей, являющихся одним из важнейших остеометрических показателей. Способ не требует проведения сложных измерений и использования дорогостоящего зарубежного оборудования, не производящегося в России. В основе способа лежит фиксация длинной трубчатой кости в горизонтальной плоскости, измерение положения осей проксимального и дистального эпифизов по отношению к линии горизонта, который может быть проведен с использованием простейших механических или электрических уровней-угломеров. Далее угол скрученности вычисляется по простейшей формуле, как сумма полученных углов. В статье приводятся результаты метрологической оценки метода, проводившейся по результатам многократных повторных измерений параметра для небольшого количества костей. Оценка показала, что для получения результатов измерения с допустимым уровнем ошибки, необходимо проведение не менее 60 измерений. Способ позволяет с минимальными затратами труда, и без использования дорогостоящего оборудования, не производящегося в России, проводить измерения углов скрученности длинных трубчатых костей. Способ пригоден для проведения массовых и полевых исследований. Способ может применяться для измерения скрученности костей и других аналогичных объектов в антропологии, анатомии, зоологии, ветеринарии, ботанике, палеонтологии. Способ защищён патентом Российской Федерации.

Ключевые слова: бедренная кость, длинная трубчатая кость, эпифиз, диафиз, торсия кости, торсионная трансформация кости, угол скрученности кости.

METHOD OF MEASUREMENT THE TWIST ANGLE OF A HUMAN THIGH: METROLOGICAL CHARACTERISTICS

O.YU. TEYKINA, V.G. MERENKOV, I.M. PRUDNIKOV

Smolensk State Medical University, Krupskay Str., 28, Smolensk, 214019, Russia

Abstract. This article describes the original method for measuring the angles of torsion of long tubular bones, which are one of the most important osteometric indicators. The method doesn't require complex measurements and the use of expensive foreign equipment. The method is based on fixing a long tubular bone in the horizontal plane, measuring the position of the axes of the proximal and distal epiphyses with respect to the horizon line, which can be performed using the simplest mechanical or electrical levels-goniometers. Further, the twist angle is calculated from the simplest formula, as the sum of the obtained angles. The results of the metrological evaluation of the method based on the results of repeated measurements of the parameter for a small number of bones are given in the article. The evaluation showed that to obtain measurement results with an allowable error level, it is necessary to conduct at least 60 measurements. The method allows to measuring the corners of torsion of long tubular bones with minimal labor costs, and without using expensive equipment non-Russian production. The method is suitable for conducting mass and field studies. The method can be used to measure the torsion of bones and other similar objects in anthropology, anatomy, zoology, veterinary medicine, botany, paleontology. The method is protected by the Russian Federation patent.

Keywords: femur, long tubular bone, epiphysis, diaphysis, torsion of bone, torsion transformation of bone, angle of twisted bone.

Угол скрученности является одним из важнейших антропометрических признаков длинных трубчатых костей. Он определяется как угол между осями их эпифизов. Для измерения угла скрученности В.П. Алексеев предлагает применять достаточно трудоёмкий способ с использованием воска, спиц и параллелографа [1]. При этом параллелографы для остеометрических исследований в Российской Федерации не производятся, стоимость импортного параллелографа, вместе с необходимым для него держателем кости, превышает 7 000 Евро [2], что делает его практически недоступным для проведения исследований длинных трубчатых костей при антропологических исследованиях в полевых и камеральных условиях.

Предлагается оригинальный способ измерения углов скрученности длинных трубчатых костей, позволяющий проводить данные измерения достаточно быстро без использования дорогостоящего оборудования (Патентом РФ № 2567828 [3]), в том числе, при морфометрической обработке костных останков из массовых захоронений, как в полевых, так и в камеральных условиях.

Сущность способ заключается в следующем: кость жёстко закрепляется в штативе, в горизонтальной плоскости, далее с помощью механического уровня-угломера измеряется угол наклона проксимального и дистального эпифизов кости по отношению к плоскости горизонта, после чего угол скрученности вычисляется как разность углов наклона дистального и проксимального эпифизов.

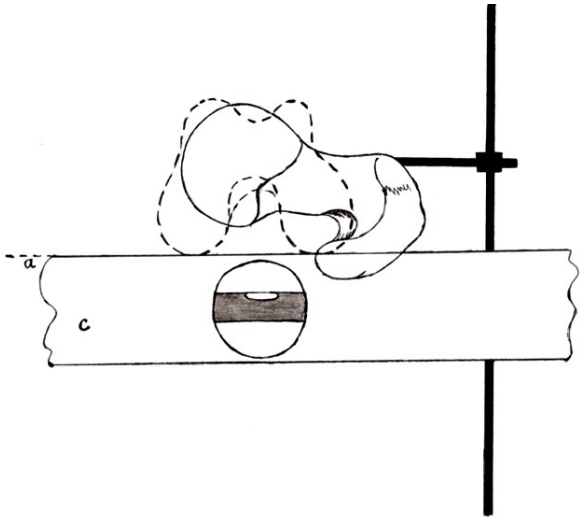


Рис. 1. Измерение угла скрученности бедренной кости по предлагаемой методике. Кость фиксирована горизонтально. Вид сбоку (верхняя поверхность проксимального эпифиза – сплошная линия), нижний эпифиз бедренной кости – пунктирная линия; *a* – линейка строительного уровня; *c* – фрагмент строительного уровня с фиксированной ампулой на 00

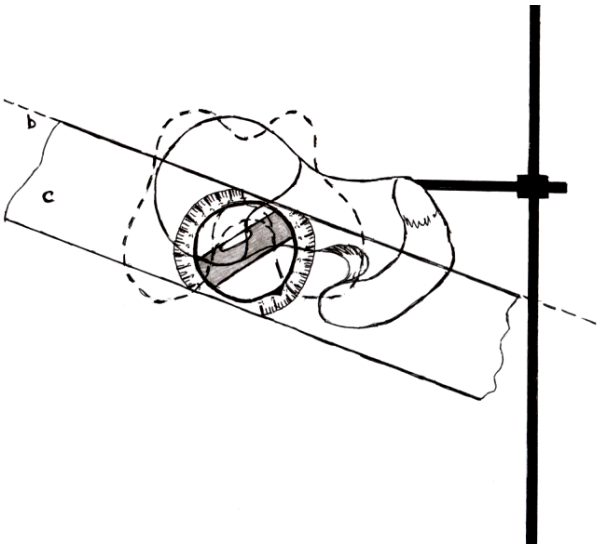


Рис. 2. Измерение угла скрученности бедренной кости по предлагаемой методике. Кость фиксирована горизонтально. Вид сбоку (верхняя поверхность проксимального эпифиза – сплошная линия), нижний эпифиз бедренной кости – пунктирная линия; *b* – линейка строительного уровня; *c* – фрагмент строительного уровня с поворотной ампулой на 3600

Учитывая, что при измерении проксимального эпифиза, измерительный прибор переворачивается на 180° в горизонтальной плоскости, при определении угла скрученности, наклона проксимального эпифиза необходимо брать с противоположным знаком. В результате формула для определения угла скрученности имеет следующий вид: Fc=φд–(-φп)=φд+φп, где: Fc – угол скрученности кости, φд – угол наклона к плоскости горизонта дистального эпифиза, φп – угол наклона к плоскости горизонта проксимального эпифиза.

Для упрощения вычислений кость может быть закреплёна так, чтобы ось проксимального эпифиза располагалась строго горизонтально, тогда угол скрученности будет равен углу наклона дистального эпифизов кости по отношению к плоскости горизонта: Fc=φд [3] (рис. 1, 2, 3).

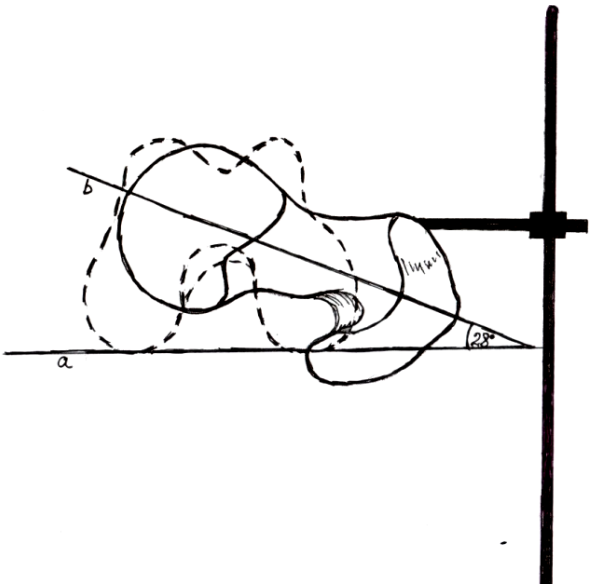


Рис. 3. Результат измерения угла скрученности бедренной кости по предлагаемой методике. Кость фиксирована горизонтально. Вид сбоку (верхняя поверхность проксимального эпифиза – сплошная линия), нижний эпифиз бедренной кости – пунктирная линия; *a* – линия фиксации строительного уровня к мыщелкам бедренной кости; *b* – линия фиксации строительного уровня по линии, делящей головку и шейку бедренной кости пополам

Было проведено специальное метрологическое исследование предложенного способа с целью оптимизация и планирование измерительного эксперимента [4]. Рандомизированное исследование проводилось на 3 случайно выбранных бедренных костях, для каждой из которых было проведено по 30 и 60 измерений. Для расчетов использовался статистический пакет *Excel* 2010. Установлено, что для получения результатов измерения предложенным способом с уровнем ошибки α=0,05 необходимо проведение не менее 60 измерений.

В дальнейшем с использованием предложенного способа были измерены углы скручивания 540 разрозненных бедренных костей скелета человека (из них 264 левых и 276 правых) из антропологической коллекции кафедры анатомии человека СГМУ, подтвердившие простоту и эффективность предложенной методики.

Предложенный способ измерения углов скрученности длинных трубчатых костей позволяет обойтись без использования параллелографа и вспомогательного к нему оборудования, что значительно удешевляет и ускоряет проведение морфо-

метрическую обработку массового остеологического материала и позволяет при необходимости получить достоверные количественные характеристики признака скрученности длинных трубчатых костей. Способ может рассматриваться как одна из замещающих научных технлогий, позволяющая проводить полноценные научные исследования без использования дорогостоящего зарубежного оборудования. Способ может применяться для измерения скрученности костей и других аналогичных объектов в антропологии, анатомии, зоологии, ветеринарии, ботанике, палеонтологии.

Литература / References

1. Алексеев В.П. Остеометрия. Методика антропометрических исследований. М.: Издательство «Наука», 1966. 251 с. / Alekseev VP. Osteometriya. Metodika antropometricheskikh issledovaniy [Osteometry. Methods of anthropometric research]. Moscow: Izdatel'stvo «Nauka»; 1966. Russian.

2. Аргентум 107 [Электронный ресурс] : Антропологические инструменты для антропологии, остеологии, стоматологии…: Прайс-лист. URL: http://argentum107.ru/conten t/price/Antropological% 20Instruments%20RUS.pdf (Дата обращения 30.01.2015) / Argentum 107 [Elektronnyy resurs] : Antropologicheskie instrumenty dlya antropologii, osteologii, stomatologii…: Prays-list. Available from: http://argentum107.ru/content/price/Antropological%20Instruments%20RUS.pdf. Russian.

3. Меренков В.Г., Тейкина О.Ю. Способ измерения углов скрученности длинных трубчатых костей. Патент РФ № 2567828 С1. Бюл. № 31. / Merenkov VG, Teykina OYu; inventors. Sposob izmereniya uglov skruchennosti dlinnykh trubchatykh kostey [Method for measuring the torsion angles of long tubular bones]. Russian Federation patent RU № 2567828 C1. Russian.

4. Тейкина О.Ю., Меренков В.Г., Прудников И.М. Метрологичекая характеристика упрощенного способа измерения угла скрученности бедренной кости человека: оптимизация и планирование измерительного эксперимента. Математическая морфология // Электронный математический и медико-биологический журнал. 2018. Т. 17, Вып. 2. / Teykina OYu, Merenkov VG, Prudnikov IM. Metrologichekaya kharakteristika uproshchennogo sposoba izmereniya ugla skruchennosti bedrennoy kosti cheloveka: optimizatsiya i planirovanie izmeritel'nogo eksperimenta [Metrological characteristics of a simplified method for measuring the angle of torsion of the human femur: optimization and planning of the measurement experiment]. Matematicheskaya morfologiya. Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskiy zhurnal. 2018;17(2). Russian.

Библиографическая ссылка:
Тейкина О.Ю., Меренков В.Г., Прудников И.М. Способ измерения угла скрученности бедренной кости человека и его метрологическая характеристика // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 116–118. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16228.

Bibliographic reference:
Teykina OYu, Merenkov VG, Prudnikov IM. Sposob izmereniya ugla skruchennosti bedrennoy kosti cheloveka i ego metrologicheskaya kharakteristika [Method of measurement the twist angle of a human thigh: metrological characteristics]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:116-118. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16228. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 119–124
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 119–124

УДК: 578/579 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610

БИОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УПРАВЛЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ КОРОНАВИРУСОВ (обзор литературы)

А.А. ХАДАРЦЕВ

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

Аннотация. В обзоре дана характеристика мировой эпидемиологической ситуации с 80-х годов XX века по заболеваемости коронавирусами. Показаны особенности тяжелого острого респираторного синдрома, ближневосточного респираторного синдрома, эпидемии коронавируса 2019-*nCoV*. Описаны установленные размеры и структура различных вирусов. Предложены некоторые запатентованные, но не апробированные, методы лечения коронавирусных пневмоний. Наноразмерность коронавирусов дает возможность использования различных видов электромагнитного излучения. Эта особенность нового *коронавируса COVID*-19 позволяет определить направление дальнейших поисков различных терапевтических возможностей, основанных на биофизических характеристиках вируса. В лабораторных условиях целесообразно изучить эффективность самостоятельного воздействия на вирус различных неорганических *наночастиц – металлов* (серебра, золота, железа и др.) с известными механизмами воздействия, а также *углеродных наночастиц* (нанотрубки, фуллерены шунгита, графены) с возможностью трансформации *COVID*-19. А также использовать разночастотное воздействие электромагнитных излучений (КВЧ, *лазерное, терагерцовое*, и др.), особенно, с определенной модуляцией. Все эти виды излучений могут быть применимы и для *таргетной* доставки антивирусных и иммуномодулирующих препаратов, жирорастворителей, детергентов, антисептиков, в частности, *мирамистина,* флавоноида – *кверцитина-7-рамнозида.*

Ключевые слова: эмерджентность, коронавирусы, тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респираторный синдром, 2019-*nCoV*, наночастицы, электромагнитное излучение (лазерное, крайневысокочастотное, терагерцовое).

BIOPHYSICAL ASPECTS OF CORONAVIRUSES LIFE CONTROL (literature review)

A.A. KHADARTSEV

FSBEI of HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. The review describes the global epidemiological situation since the 80s of the twentieth century on the incidence of coronaviruses. The author shows the features of severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and the 2019-nCoV coronavirus epidemic. The paper presents the established sizes and structure of various viruses and some patented, but not tested, methods of treating coronavirus pneumonia. Nanoscale of the coronaviruses allows the use of various types of electromagnetic radiation. This feature of the new *coronavirus* COVID-19 allows us to determine the direction of further searches for various therapeutic possibilities based on the biophysical characteristics of the virus. In laboratory conditions, it is advisable to study the effectiveness of independent exposure to the virus of various inorganic *nanoparticles - metals* (silver, gold, iron, etc.) with known exposure mechanisms, as well as *carbon nanoparticles* (nanotubes, schungite fullerenes, graphenes) with the possibility of transformation of COVID-19. It is also necessary to use the multi-frequency effect of electromagnetic radiation (EHF, *laser, terahertz,* etc.), especially with a certain modulation. All these types of radiation can also be used for *targeted* delivery of antiviral and immune modulating drugs, fat solvents, detergents, antiseptics, in particular, *miramistin* (myramistin), flavonoid - *quercetin-7-rhamnoside*.

Keywords: emergence, coronaviruses, severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, 2019-nCoV, nanoparticles, electromagnetic radiation (laser, ultra-high frequency, terahertz).

При изучении респираторных инфекций в детском возрасте в условиях внутрибольничного их распространения еще в 1984 и 1995 г.г. в качестве возбудителей регистрировались *коронавирусы* [24,46,49].

Издавна известные и детально изучавшиеся *коронавирусы* вызвали пристальное внимание после регистрации нового инфекционного заболевания «*атипичной пневмонии*» в провинции Гуандун (Китай) в 2002 г., которое получило также название *тяжелого острого респираторного синдрома* (ТОРС), или *severe acute respiratory syndrome* (*SARS*). В короткий срок эпидемия *SARS* охватила 32 страны, преимущественно Южной Азии. В 2003 г. зарегистрировано 8098 случаев *SARS*, из которых 774 (9,6%) – со смертельным исходом. Ассоциированный с *SARS* вирус получил название *SARS-CoV,* сокращенно – *SCoV*, осуществлена попытка секвенирования генома *SARS-CoV*, последовательность депонирована в геномный банк. По данным секвенирования человеческий *SARS-CoV* относят к антигенной серогруппе II, или к первому представителю новой четвертой группы. *Коронавирусы* – это оболочечные вирусы, имеющие одноцепочечную «плюс» РНК с размерами генома 25-32 тыс. нуклеотидов. *SARS-CoV* имеют сферичную форму диаметром 60-220 нм с коронаподобными выпячиваниями [16,23,27,38,43,48,54].

Уже в 2012 г. *полимеразная цепная реакция* с универсальными коронавирусными *праймерами* подтвердила идентификацию возбудителя, как нового *бета-коронавируса*, отличающегося от *SARS-CoV*, получившего название *коронавируса ближневосточного*

респираторного синдрома, или *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)* – из-за наличия природных очагов на Ближнем Востоке. Позднее был поставлен вопрос: «Когда вспыхнет тлеющий очаг?» Вспышки инфекции *MERS-CoV* произошли весной и осенью 2014 г., зимой 2015 г. в странах Ближнего Востока (Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты). Формирование вторичных природных очагов реальным было в Африке (Египте, Алжире, Тунисе), где имеются популяции летучих мышей, верблюдов; в Европе (Германия, Италия, Австрия и др.); в Азии (Филиппины, Малайзия), в Америке (США). Установлена роль рукокрылых как природного резервуара вирусных инфекций. Новая *коронавирусная* инфекция учитывается при анализе итогов эпидсезона 2012-2013 гг., изучается ее диагностика, возможности профилактики и лечения интерферонами [4,7,12,14,18,19,31-33,40-42,51,53].

Патентуются способы подавления *SARS-CoV* ультразвуковой ингаляцией *высокодисперсного озонированного растительного масла* с размером аэрозолей 0,3-0,5 мкм и воды – в виде 20% масляной эмульсии в течение 10 минут, по 2 сеанса в день [25]. Для инактивации *коронавируса* предлагались жирорастворители, детергенты, антисептики, в частности, миристамидопропилдиметилбензиламмоний хлорид, более известный как *мирамистин* [17]. Зарегистрирован патент на противовирусный эффект флавоноидного соединения – *кверцитина-7-рамнозида* [15].

С 2016 по 2018 год изучаются клинико-лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции у детей [21], клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций [26,39].

Конец декабря 2019 года отметился возникновением вспышки тлеющего очага природного *коронавируса* в двенадцатимиллионном г. Ухань (КНР). Первые месяцы 2020 г. характеризовались почти фронтовыми ежедневными сводками: 13 февраля – 59800 заболевших, 1367 умерших (2,3%),14 февраля (по данным информационного портала «Ванъи) – 63918 заболевших, умерших – до 1500 (2,2%). Несмотря на различия источников информации, такая тенденция прослеживается отчетливо. Был типирован *коронавирус*, получивший обозначение *COVID*-19 (2019-*nCoV*). Предприняты беспрецедентные противоэпидемические мероприятия по всему миру. Взятая у переболевших и выздоровевших пациентов плазма после специальной обработки для инактивации вируса объявлена лечебной при *COVID*-19 за счет содержащихся в ней специфических антител. Разрабатывается специфическая вакцина.

В [5] спонтанное появление вирулентных для человека штаммов *коронавируса* объясняется *эмерджентностью* такого процесса. Под *эмерджентностью* (от англ. *emergent* – внезапно появляющийся, возникающий) понимается появление у системы свойств, которые не являются суммой составляющих эту систему элементов. Такое внезапное появление новых свойств обусловлено возникновением новых морфофункциональных соотношений, не сводимых к явлениям более низкого уровня, а осуществляющихся на другом уровне сложности физической системы. Со времен греческих атомистов предпринимаются попытки свести сущность природы к элементарным составляющим, что является проявлением *редукционизма,* тормозящего развитие науки. Процесс усложнения является фундаментальным вектором развития природы. *Эмерджентность* физических явлений подтверждается их квантовыми свойствами, химических – динамикой молекулярных структур. Биология будущего сопряжена с особыми законами *эмерджентности*. Осознание и познание этого являются продуктами деятельности мозга, интегрирующими его связи с центральной нервной системой [9,10,28,36,55].

Эволюция экосистем и организмов при определенных условиях может обеспечить комбинаторный «взрыв» сложных систем (*complexity*), преобразуя эти системы на основе многоуровневых сетевых взаимосвязей и взаимозависимостей [8,35,44,45,52]. Квантовое взаимодействие, как новое междисциплинарное направление, использует квантово-подобное описание для восприятия *эмерджентного* поведения таких сложных систем (конвергентные технологии). Нанообъекты, носящие квантовый характер, способствуют новым коммуникативным взаимоотношениям между «явными и неявными» знаниями, обеспечивая переход «неявного» в «явное» [2].

С начала XX века используется иммобилизация лекарственных препаратов на наноносители для повышения их биодоступности за счет проведения через различные барьеры (например, через гематоэнцефалический барьер) для целевой, *таргетной* доставки и пролонгирования действия. Наночастицы (10^{-9}м) по своим размерам соответствуют – от атомарного до субклеточного уровня биологической организации вещества. В качестве носителей могут выступать – *биологические наночастицы* (белки, рибосомы, ферменты, вирусы); *липосомы* (большие, малые, многослойные); *полимерные наночастицы* (полиэтиленгликоль и др.). А также – *полимерные мицеллы; дендримеры; перфторуглероды* (покрытые липидным монослоем); *неорганические наночастицы металлов* (серебро, золото, железо и др.). Носителями выступают также *углеродные наночастицы* (нанотрубки, фуллерены, графен, наноалмазы), *полупроводниковые нанокристаллы*, *магнитные наночастицы* [1,30,47,50]. Измерение масс наночастиц осуществляется на времяпролетных масс-спектрометрах [29], определена возможность самостоятельного воздействия металлосодержащих наночастиц на злокачественные опухоли [11].

В сообщении электронной библиотеки *bioRxiv* от 17 февраля 2020 г. опубликованы трехмерные фотографии белков оболочки *коронавируса* 2019-*nCoV*. Они получены американскими молекулярными биологами, причем были найдены биофизические и структурные свидетельства более интенсивного, чем виру-

са *SARS-CoV*, прикрепления этих белков к рецепторам заражаемых клеток, что препятствует функционированию известных антител к *SARS-CoV*. С этим фактором связывается высокая заразность и большая скорость распространения нового коронавируса [3].

Нанометровая размерность *коронавирусов* обусловливает необходимость изучения возможностей *таргетной* доставки уже известных антивирусных препаратов с помощью различных видов полей и излучений, а также поиск частотных окон для разных видов излучения с целью непосредственного воздействия на *коронавирус*. Наиболее целесообразным является использование *крайневысокочастотного* (КВЧ) излучения, ранее использовавшегося при переносе информации между биологическими объектами [13,20]. Представляется также важным изучение возможностей *лазерного излучения* для его использования в качестве внешнего управляющего воздействия [37]. Совершенствуются источники *терагерцового* излучения [6,22], установлено влияние этого излучения на биологические объекты [34].

Заключение. Имеющаяся на сегодняшний день информация об особенностях нового *коронавируса COVID*-19 позволяет прогнозировать ход дальнейших поисков различных терапевтических возможностей. В плане исследований – целесообразно установить в лабораторных условиях эффективность самостоятельного воздействия на вирус различных неорганических *наночастиц – металлов* (серебра, золота, железа и др.) с известными механизмами воздействия, а также *углеродных наночастиц* (нанотрубки, фуллерены шунгита, графены) с возможностью трансформации *COVID*-19. Те же эффекты можно ожидать при разночастотном воздействии электромагнитных излучений (КВЧ, *лазерное, терагерцовое*, и др.), особенно, с использованием определенной модуляции. Все эти виды излучений могут быть применимы и для *таргетной* доставки антивирусных и иммуномодулирующих препаратов, жирорастворителей, детергентов, антисептиков, в частности, *мирамистина,* флавоноида – *кверцитина-7-рамнозида.*

Литература / References

1. Абаева Л.Ф., Шумский В.И., Петрицкая Е.Н. Наночастицы и нанотехнологии в медицине сегодня и завтра // Альманах клинической медицины. 2010. № 22. С. 10–16 / Abaeva LF, Shumskiy VI, Petritskaya EN. Nanochastitsy i nanotekhnologii v meditsine segodnya i zavtra [Nanoparticles and nanotechnology in medicine today and tomorrow]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2010;22:10-6. Russian.

2. Аршинов В.И., Буданов В.Г. Парадигма сложностности и социогуманитарные проекции конвергентных технологий // Вопросы философии. 2016. № 1. С. 59–70 / Arshinov VI, Budanov VG. Paradigma slozhnostnosti i sotsiogumanitarnye proektsii konvergentnykh tekhnologiy [Complexity paradigm and socio-humanitarian projections of convergent technologies]. Voprosy filosofii. 2016;1:59-70. Russian.

3. Атомная структура оболочки нового коронавируса объяснила его исключительную заразность. URL: https://nauka.tass.ru/nauka/7777131 (Дата обращения: 18.02.2020) / Atomnaya struktura obolochki novogo koronavirusa ob"yasnila ego isklyuchitel'nuyu zaraznost' [Atomnaya struktura obolochki novogo koronavirusa ob"yasnila ego isklyuchitel'nuyu zaraznost']. Russian. Available from: https://nauka.tass.ru/nauka/7777131.

4. Болдырев А.Н., Боднев С.А., Соколов С.Н., Микрюкова Т.П., Солодкий В.В., Терновой В.А., Туманов Ю.В., Пьянков О.В., Агафонов А.П. Разработка набора реагентов для полимеразной цепной реакции для выявления коронавируса, вызывающего ближневосточный респираторный синдром // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2014. № 25. С. 88–90 / Boldyrev AN, Bodnev SA, Sokolov SN, Mikryukova TP, Solodkiy VV, Ternovoy VA, Tumanov YuV, P'yankov OV, Agafonov AP. Razrabotka nabora reagentov dlya polimeraznoy tsepnoy reaktsii dlya vyyavleniya koronavirusa, vyzyvayushchego blizhnevostochnyy respiratornyy sindrom [Development of a set of reagents for a polymerase chain reaction to detect a coronavirus that causes middle East respiratory syndrome]. Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. 2014;25:88-90. Russian.

5. Борисевич С.В., Сизикова Т.Е., Сыромятникова С.И., Пантюхов В.Б., Лебедев В.Н. Некоторые опасные и особо опасные эмерджентные вирусные инфекции начала XXI века: возникновение, распространение, опасность для здравоохранения // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2, № 2. С. 61–69 / Borisevich SV, Sizikova TE, Syromyatnikova SI, Pantyukhov VB, Lebedev VN. Nekotorye opasnye i osobo opasnye emerdzhentnye virusnye infektsii nachala XXI veka: vozniknovenie, rasprostranenie, opasnost' dlya zdravookhraneniya [Some dangerous and especially dangerous emergent viral infections of the beginning of the XXI century: occurrence, spread, danger to health]. Vestnik voysk RKhB zashchity. 2018;2(2):61-9. Russian.

6. Веденеев А.В., Ионина Н.В., Орлов В.В., Рохмин А.С., Седых Е.А., Ходзицкий М.К., Козлов С.А. Система накачки инфракрасным излучением для источника непрерывного терагерцового излучения с программным управлением // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2012. № 4. С. 23–28 / Vedeneev AV, Ionina NV, Orlov VV, Rokhmin AS, Sedykh EA, Khodzitskiy MK, Kozlov SA. Sistema nakachki infrakrasnym izlucheniem dlya istochnika nepreryvnogo teragertsovogo izlucheniya s programmnym upravleniem [Infrared radiation pumping system for a source of continuous terahertz radiation with software control]. Nauchno-tekhnicheskiy vestnik informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki. 2012;4:23-8. Russian.

7. Дерябин П.Г., Зарубаев В.В. К вопросу о коронавирусной инфекции и перспективах профилактики и лечения препаратами интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного // Инфекционные болезни. 2014. Т. 12, № 3. С. 32–34 / Deryabin PG, Zarubaev VV. K voprosu o koronavirusnoy infektsii i perspektivakh profilaktiki i lecheniya preparatami interferona al'fa-2b chelovecheskogo rekombinantnogo [On the issue of coronavirus infection and prospects for prevention and treatment with human recombinant interferon alpha-2b]. Infektsionnye bolezni. 2014;12(3):32-4. Russian.

8. Еськов В.М., Еськов В.В., Гавриленко Т.В., Вахмина Ю.В. Кинематика биосистем как эволюция: стационарные режимы и скорость движения сложных систем – complexity // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон. 2015. № 2. С. 62–73 / Es'kov VM, Es'kov VV, Gavrilenko TV, Vakhmina YuV. Kinematika bio-sistem kak evolyutsiya: statsionarnye rezhimy i skorost' dvizheniya slozhnykh sistem – complexity. Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 3. Fiz. Astron. 2015;2:62-

73. Russian.

9.Еськов В.М., Зинченко Ю.П., Филатова О.Е., Веракса А.Н. Биофизические проблемы в организации движенй с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, №2. С. 182–188 / Es'kov VM, Zinchenko YuP, Filatova OE, Veraksa AN. Biofizicheskie problemy v organizatsii dvizheny s pozitsiy teorii khaosa – samoorganizatsii [Biophysical problems in the organization of dvizheny from the positions of the theory of chaos – of self-organizing]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):182-8. Russian.

10. Еськов В.М., Филатова О.Е., Еськов В.В., Гавриленко Т.В. Эволюция понятия гомеостаза: детерминизм, стохастика, хаос-самоорганизация // Биофизика. 2017. Т. 62, № 5. С. 984–997 / Es'kov VM, Filatova OE, Es'kov VV, Gavrilenko TV. Evolyutsiya ponyatiya gomeostaza: determinizm, stokhastika, khaos-samoorganizatsiya [Evolution of the concept of homeostasis: determinism, stochastics, chaos-self-organization]. Biofizika. 2017;62(5):984-97. Russian.

11. Жукова Г.В., Горошинская И.А., Шихлярова А.И., Кит О.И., Качесова П.С., Положенцев О.Е. О самостоятельном действии металлосодержащих наночастиц на злокачественные опухоли // Биофизика. 2016. Т. 61, № 3. С. 558–575 / Zhukova GV, Goroshinskaya IA, Shikhlyarova AI, Kit OI, Kachesova PS, Polozhentsev OE. O samostoyatel'nom deystvii metallosoderzhashchikh nanochastits na zlokachestvennye opu-kholi [On the independent action of metal-containing nanoparticles on malignant tumors]. Biofizika. 2016;61(3):558-75. Russian.

12. Жуматов К.Х., Кыдырманов А.И. Ближневосточный респираторный синдром (MERS-middle east respiratory syndrome): новая коронавирусная инфекция человека и животных // Биотехнология. Теория и практика. 2015. № 3. С. 4–10 / Zhumatov KKh, Kydyrmanov AI. Blizhnevostochnyy respiratornyy sindrom (MERS-middle east respiratory syndrome): novaya koronavirusnaya infektsiya cheloveka i zhivotnykh [Middle east respiratory syndrome (MERS-middle east respiratory syndrome): a new human and animal coronavirus infection]. Biotekhnologiya. Teoriya i praktika. 2015;3:4-10. Russian.

13. Иванов Д.В., Ленников Р.В., Морозов В.Н., Савин Е.И., Субботина Т.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Эффект донор-акцепторного переноса проходящим электромагнитным излучением сано- и патогенных характеристик биообъекта и создание новых медицинских технологий // Вестник новых медицинских технологий. 2010. №2. С. 10–16. / Ivanov DV, Lennikov RV, Morozov VN, Savin EI, Subbotina TI, Khadartsev AA, Yashin AA. Effekt donor-aktseptornogo perenosa prokhodyashchim elektromagnitnym izlucheniem sano- i patogennykh kharakteristik bioob"ekta i sozdanie novykh meditsinskikh tekhnologiy [The effect of donor-acceptor transfer by passing electromagnetic radiation of the Sano - and pathogenic characteristics of the biological object and the creation of new medical technologies]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2010;2:10-6. Russian.

14. Кареткина Г.Н. ГРИПП И ОРВИ: итоги эпидсезона 2012-2013 гг. и прогноз на эпидсезон 2013-2014 гг // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 54. С. 8–13 / Karetkina GN. GRIPP I ORVI: itogi epidsezona 2012-2013 gg. i prognoz na epidsezon 2013-2014 gg [INFLUENZA AND SARS: results of the season 2012-2013 and forecast for the epidemiological season 2013-2014]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013;54:8-13. Russian.

15. Квон Д.Х., Чои В.Д., Ли Ч.Х., Ким Д.Х., Ким М.Б. Флавоноидное соединение, обладающее противовирусной активностью. Патент на изобретение RU 2398595 C2, 10.09.2010. Заявка № 2008128485/15 от 03.11.2006 / Kvon DKh, Choi VD, Li ChKh, Kim DKh, Kim MB; inventors. Flavonoidnoe soedinenie, obladayushchee protivovirusnoy aktivnost'yu [Flavonoid compound with antiviral activity]. Russian Federation patent RU 2398595 C2; 2010. Russian.

16. Коронавирус SARS – возбудитель атипичной пневмонии. Времен. метод. рекомендации: Информ. экспресс-бюллетень / Президиум Рос. акад. мед. наук; [Покровский В.И. и др.]. Москва, 2003. Сер. Практическому врачу. Приложение к журналу "Врач". / SARS coronavirus is the causative agent of SARS. Times. method. recommendations: inform. Express-Bulletin / Bureau of ROS. Acad. honey. Sciences; [Pokrovsky V. I. et al.]. Moscow, 2003. Ser. Practical doctor. Appendix to the "Doctor" magazine . Russian.

17. Кривошеин Ю.С., Рудько А.П. Средство инактивации коронавирусов. Патент на изобретение RU 2234313 C1, 20.08.2004. Заявка № 2003116391/15 от 04.06.2003 / Krivoshein YuS, Rud'ko AP; inventors. Sredstvo inaktivatsii koronavirusov [Means of inactivation of coronaviruses]. Russian Federation patent RU 2234313 C1; 2004. Russian.

18. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 35–42 / L'vov DK, Kolobukhina LV, Deryabin PG. Koronavirusnaya infektsiya. Tyazhelyy ostryy respiratornyy sindrom [Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome]. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2015;4:35-42. Russian.

19. Макаров В.В., Лозовой Д.А. Вирусы рукокрылых (хенипаи коронавирусы) // Ветеринария. 2016. № 2. С. 3–8 / Makarov VV, Lozovoy DA. Virusy rukokrylykh (khenipai koronavirusy) [Viruses of bats (genipa coronaviruses)]. Veterinariya. 2016;2:3-8. Russian.

20. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. М.-Тверь: Издательство «Триада», 2016. 168 с. / Moskvin SV, Khadartsev AA. KVCh-lazernaya terapiya [EHF-laser therapy]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.

21. Николаева С.В., Зверева З.А., Каннер Е.В., Яцышина С.Б., Горелов А.В. Коронавирусная инфекция у детей: клинико-лабораторные особенности // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. № 6. С. 11–15 / Nikolaeva SV, Zvereva ZA, Kanner EV, Yatsyshina SB, Gorelov AV. Koronavirusnaya infektsiya u detey: kliniko-laboratornye osobennosti [Coronavirus infection in children: clinical and laboratory features]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2017;6:11-5. Russian.

22. Образцов П.А., Чижов П.А., Гарнов С.В. Способ генерации электромагнитного излучения в терагерцовом диапазоне и устройство для получения электромагнитного излучения в терагерцовом диапазоне. Патент на изобретение RU 2539678 C2, 20.01.2015. Заявка № 2013117078/28 от 16.04.2013 / Obraztsov PA, Chizhov PA, Garnov SV; inventors. Sposob generatsii elektromagnitnogo izlucheniya v teragertsovom diapazone i ustroystvo dlya polucheniya elektromagnitnogo izlucheniya v teragertsovom diapazone [A method for generating electromagnetic radiation in the terahertz range and a device for receiving electromagnetic radiation in the terahertz range]. Russian Federation patent RU 2539678 C2; 2015. Russian.

23. Одынец К.А., Корнелюк А.И. Молекулярные аспекты строения и экспрессии генома коронавируса SARS // Biopolymers and Cell. 2003. Т. 19, № 5. С. 414–431 / Odynets KA, Kornelyuk AI. Molekulyarnye aspekty stroeniya i ekspressii genoma koronavirusa SARS [Molecular aspects of the structure and expression of the SARS coronavirus genome]. Biopolymers and Cell. 2003;19(5)):414-31. Russian.

24. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Данини Г.В., Мурадян А.Я., Румель Н.Б. Внутрибольничные респираторные инфекции у детей и роль коронавирусов в их возникновении // Детские инфекции. 2003. № 2. С. 16–21 / Osidak LV, Drinevskiy VP, Danini GV, Muradyan AYa, Rumel' NB. Vnutribol'nichnye respiratornye infektsii u detey i rol' koronavirusov v ikh vozniknovenii [Nosocomial respiratory infections in children and the role of coronaviruses in their occurrence]. Detskie infektsii. 2003;2:16-21. Russian.

25. Педдер В.В., Рот Г.З., Обухова Л.А., Душечкина М.А., Гапоненко Г.Е., Шатаев А.И., Темерев В.Л., Терещенко А.Ю., Косенок В.К., Шкуро Ю.В., Педдер А.В. Способ подавления коронавируса атипичной пневмонии. Патент на изобретение RU 2266757 C2, 27.12.2005. Заявка № 2003121747/14 от 14.07.2003 / Pedder VV, Rot GZ, Obukhova LA, Dushechkina MA, Gaponenko GE, Shataev AI, Temerev VL, Tereshchenko AYu, Kosenok VK, Shkuro YuV, Pedder AV; inventors. Sposob podavleniya koronavirusa atipichnoy pnevmonii [A method of suppressing the coronavirus SARS].Russian Federation patent RU 2266757 C2; 2005. Russian.

26. Пискунов А.В., Туркова М.В., Артюхова Е.Е. Подтвержденные случаи выявления рота-, коронавирусной инфекции за 2016-2017 гг. в РФ // Аграрникъ. 2018. № 2. С. 26–28 / Piskunov AV, Turkova MV, Artyukhova EE. Podtverzhdennye sluchai vyyavleniya rota-, koronavirusnoy infektsii za 2016-2017 gg. v RF [Confirmed cases of Rota and coronavirus infection in 2016-2017 in the Russian Federation]. Agrarnik". 2018;2:26-8. Russian.

27. Покровский В.И., Киселев О.И., Назаров П.Г. Sars: тяжелый острый респираторный синдром. новый вирус, новая болезнь // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 2. С. 42–51 / Pokrovskiy VI, Kiselev OI, Nazarov PG. Sars: tyazhelyy ostryy respiratornyy sindrom. novyy virus, novaya bolezn' [Sars: severe acute respiratory syndrome. a new virus, a new disease]. Tsitokiny i vospalenie. 2003;2(2):42-51. Russian.

28. Пол Дэвис. Наука и предельная реальность: квантовая теория, космология и сложность. Москва, Ижевск: Регулярная и хаотическая динамика, Ижевский институт компьютерных исследований, 2013. 664 с. / Pol Devis. Nauka i predel'naya real'nost': kvantovaya teoriya, kosmologiya i slozhnost' [Science and ultimate reality: quantum theory, cosmology and complexity]. Moscow, Izhevsk: Regulyarnaya i khaoticheskaya dinamika, Izhevskiy institut komp'yuternykh issledovaniy; 2013. Russian.

29. Попик В.М., Горячковская Т.Н., Куйбида Л.В., Семёнов А.И., Щеглов М.А., Пельтек С.Е. Модификация времяпролетного масс-спектрометра для точного измерения масс наночастиц с применением терагерцового излучения // Известия Российской академии наук. Серия физическая. 2013. Т. 77, № 9. С. 1337–1340 / Popik VM, Goryachkovskaya TN, Kuybida LV, Semenov AI, Shcheglov MA, Pel'tek SE. Modifikatsiya vremyaproletnogo mass-spektrometra dlya tochnogo izmereniya mass nanochastits s primeneniem teragertsovogo izlucheniya [Modification of a time-of-flight mass spectrometer for accurate measurement of nanoparticle masses using terahertz radiation]. Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya fizicheskaya. 2013;77(9):1337-40. Russian.

30. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Королев Д.В., Галагудза М.М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов // Биотехносфера. 2013. № 6. С. 16–27 / Postnov VN, Naumysheva EB, Korolev DV, Galagudza MM. Nanorazmernye nositeli dlya dostavki lekarstvennykh preparatov [Nanoscale carriers for drug delivery]. Biotekhnosfera. 2013;6:16-27. Russian.

31. Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Кулиш В.С., Борисевич С.В. Диагностика ближневосточного респираторного синдрома человека // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. № 4. С. 56–60 / Stovba LF, Lebedev VN, Petrov AA, Kulish VS, Borisevich SV. Diagnostika blizhnevostochnogo respiratornogo sindroma cheloveka [Diagnosis of middle East human respiratory syndrome]. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2014;4:56-60. Russian.

32. Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Ручко В.М., Кулиш В.С., Борисевич С.В. Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 2. С. 68–74 / Stovba LF, Lebedev VN, Petrov AA, Ruchko VM, Kulish VS, Borisevich SV. Novyy koronavirus, vyzyvayushchiy zabolevanie cheloveka [New coronavirus that causes human disease]. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2015;2:68-74. Russian.

33. Сукач М.Н. Новая коронавирусная инфекция // Клиническая инфектология и паразитология. 2013. № 1. С. 133–134 / Sukach MN. Novaya koronavirusnaya infektsiya [New coronavirus infection]. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2013;1:133-4. Russian.

34. Федоров В.И., Вайсман Н.Я., Немова Е.Ф., Мамрашев А.А., Николаев Н.А. Влияние терагерцового излучения на численность и динамику развития потомства F1 стрессированных самок дрозофил // Биофизика. 2013. Т. 58, № 6. С. 1043–1050 / Fedorov VI, Vaysman NYa, Nemova EF, Mamrashev AA, Nikolaev NA. Vliyanie teragertsovogo izlucheniya na chislennost' i dinamiku razvitiya potomstva F1 stressirovannykh samok drozofil [Influence of terahertz radiation on the number and dynamics of development of F1 offspring of stressed Drosophila females]. Biofizika. 2013;58(6):1043-50. Russian.

35. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Филатова Д.Ю., Живаева Н.В. Биофизика сложных систем – complexity // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №2. С. 9–17 / Filatova OE, Khadartseva KA, Filatova DYu, Zhivaeva NV. Biofizika slozhnykh sistem – complexity [Biophysics of the complex systems – complexity]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):9-17. Russian.

36. Хадарцев А.А. Об эмерджентности в живых системах и идеях Уилера (обзор научной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 129–132. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374 / Khadartsev AA. Ob emerdzhentnosti v zhivykh sistemakh i ideyakh Uilera (obzor nauchnoy literatury) [About emergence in living systems and the ideas of wheeler (review of scientific literature)]. Journal of New Medical Technologies. 2019;1:129-32. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16374. Russian.

37. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь, 2016. 96 с. / Khadartsev AA, Kupeev VG, Moskvin SV. Fitolazeroforez [Phytolaserophoresis]. Moscow-Tver'; 2016. Russian.

38. Чучалин А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003. № 2. С. 3–4 / Chuchalin AG. Tyazhelyy ostryy respiratornyy sindrom (TORS) [Severe acute respiratory syndrome (SARS)]. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2003;2:3-4. Russian.

39. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Чанышева Р.Ф., Сергеева А.В., Рассохина О.А. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 17, № 4. С. 4–12 / Shkarin VV, Kovalishena OV, Chanysheva RF, Sergeeva AV, Rassokhina OA. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti novykh polietiologichnykh virusnykh infektsiy [Clinical and epidemiological features of new polyetiological viral infections]. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2018;17(4):4-12. Russian.

40. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 94–98 / Shchelkanov MYu, Anan'ev VYu, Kuznetsov VV, Shumatov VB. Blizhnevostochnyy respiratornyy sindrom: kogda vspykhnet tleyushchiy ochag? [Middle East respiratory syndrome: when will the smouldering hearth break out?]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;2:94-8. Russian.

41. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 49–54 / Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, L'vov DK. Koronavirusy cheloveka (Nidovirales, Coronaviridae): vozrosshiy uroven' epidemicheskoy opasnosti [Human coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased epidemic risk]. Lechashchiy vrach. 2013;10:49-54. Russian.

42. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологичес- кого мониторинга // Вопросы вирусологии. 2012. Прил. 1. С. 159–168 / Shchelkanov MYu, L'vov DK. Novyy subtip virusa grippa A ot letuchikh myshey i novye zadachi ekologo-virusologicheskogo monitoringa [A new subtype of the bat influenza a virus and new tasks for ecological and virological monitoring]. Voprosy virusologii. 2012;1:159-68. Russian.

43. Fung W.K., Yu P.L. SARS case-fatality rate // Can. Med. Assoc. J. 2003. Vol. 196, №4. P. 277–278 / Fung WK, Yu PL. SARS case-fatality rate. Can. Med. Assoc. J. 2003;196(4):277-8.

44. Gregersen N.H. From anthropic design to self-organized complexity. In Complexity to Life: On the Emergence of Life and Meaning, ed. N. 11. Gregersen. Oxford: Oxford University Press, 2000. 206 p. / Gregersen NH. From anthropic design to self-organized complexity. In Complexity to Life: On the Emergence of Life and Meaning, ed. N. 11. Gregersen. Oxford: Oxford University Press; 2000.

45. Mortowitz H. The Emergence of Everything: How the World Became Complex. New York: Oxford University Press, 2002 / Mortowitz H. The Emergence of Everything: How the World Became Complex. New York: Oxford University Press; 2002.

46. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit / Sizun J. [et al.] // Acta Paediatrica. 1995. Vol. 84, N6. P. 617–620 / Sizun J, et al. Neonatal nosocomial respiratory infection with coronavirus: a prospective study in a neonatal intensive care unit. Acta Paediatrica. 1995;84(6):617-20.

47. Slowing I.I. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers // Adv. Drug Deliv. Rev. 2008. Vol. 60, N 11. P. 1278–1288 / Slowing II. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. Adv. Drug Deliv. Rev. 2008;60(11):1278-88.

48. Snijder E.J., Bredenbeek P.J., Dobbe J.C., Thiel V., Ziebuhr J., Poon L.L., Guan Y., Rozanov M., Spaan W.J., Gorbalenya A.E. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage // J.Mol. Biol. 2003. Vol. 331, № 5. P. 99–1004 / Snijder EJ, Bredenbeek PJ, Dobbe JC, Thiel V, Ziebuhr J, Poon LL, Guan Y, Rozanov M, Spaan WJ, Gorbalenya AE. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. J.Mol. Biol. 2003;331(5):99-1004.

49. Stott E.J., Garves D.J. Respiratory disease: rhinoviruses, adenovirus and coronaviruses // Topley and Wilsons Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. 1984. Vol. 4. P. 345–375 / Stott EJ, Garves DJ. Respiratory disease: rhinoviruses, adenovirus and coronaviruses. Topley and Wilsons Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. 1984;4:345-75.

50. Torchilin V.P. Nanoparticulates as drug carriers. London: Imperial College Press, 2006. 724 p. / Torchilin VP. Nanoparticulates as drug carriers. London: Imperial College Press; 2006.

51. Wernery U., Corman V.M., Wong E.Y. Acute middle East respiratory syndrome coronavirus infection in livestock Dromedaries, Dubai, 2014 // Emerg. Infect. Dis. 2015. Vol. 21, No. 6. P. 1019–1022 / Wernery U, Corman VM, Wong EY. Acute middle East respiratory syndrome coronavirus infection in livestock Dromedaries, Dubai, 2014. Emerg. Infect. Dis. 2015;21(6):1019-22.

52. Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign. IL: Wolfram Media, 2002 / Wolfram S. A New Kind of Science. Champaign. IL: Wolfram Media; 2002.

53. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 1814–1820 / Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N. Engl. J. Med. 2012;367:1814-20.

54. Zeng F.Y., Chan C.W., Chan M.N., Chen J.D., Chow K.Y., Hon C.C., Hui Li.J., Li V.Y., Wang C.Y., Wang P.Y., Guan Y., Zheng B., Poon L.L., Cha K.H., Yuen K.Y., Peiris J.S., Leung F.C. The complete genome sequence of severe acute respiratory syndrome coronavirus strain HKU-39849 (HK-39) // Exp Biol Med (Maywood). 2003. Vol. 228, №7. P. 866–873. / Zeng FY, Chan CW, Chan MN, Chen JD, Chow KY, Hon CC, Hui Li J, Li VY, Wang CY, Wang PY, Guan Y, Zheng B, Poon LL, Cha KH, Yuen KY, Peiris JS, Leung FC: The complete genome sequence of severe acute respiratory syndrome coronavirus strain HKU-39849 (HK-39). Exp Biol Med (Maywood). 2003;228(7):866-73.

55. Zurek W. Decoherence and the transition from quantum to classical B revisited // Los Alamos Science. 2002. Vol. 27. P. 2 / Zurek W. Decoherence and the transition from quantum to classical B revisited. Los Alamos Science. 2002;27:2.

Библиографическая ссылка:
Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 119–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610.

Bibliographic reference:
Khadartsev AA. Biofizicheskie aspekty upravleniya zhiznedeyatel'nost'yu koronavirusov (obzor literatury) [Biophysical aspects of coronaviruses life control (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:119-124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 125–129
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 125–129

УДК: 61 DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16614

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА АБОРИГЕНОВ – ЖИТЕЛЕЙ ЮГРЫ

О.Е. ФИЛАТОВА*, Е.Г. МЕЛЬНИКОВА*, К.А. АФАНЕВИЧ**, Е.А. ГОЛОВАЧЕВА**, С.И. ФАДЮШИНА**

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской академии наук», Нахимовский просп., д. 36, корп. 1, г. Москва, 117218, Россия
**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», ул. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Вопросы увеличения продолжительности жизни приезжего населения Югры сейчас остро стоят перед государством в связи с увеличение продолжительности работоспособного периода (из-за пенсионной реформы). ***Целью исследования*** является сравнительное изучение параметров нейровегетативной системы аборигенов – жителей Севера РФ (на примере ХМАО-Югры). ***Объекты и методы исследования:*** исследовались три возрастные группы женщин ханты (аборигены Югры) (всего 90 человек, по 30 человек в каждой группе, всего 3 группы). Обследование симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы проводилось с помощью прибора «*Элокс-01*», в спокойном состоянии, за интервал 5 минут. ***Результаты и их обсуждение:*** производилась статистическая обработка данных, которая позволила установить четкое различие в возрастной динамике поведения этих параметров. Показано, что параметры симпатической системы нарастают, а парасимпатической падают с возрастом, но скорость изменения этих процессов различна для аборигенов. ***Выводы:*** расчет параметров квазиаттракторов обеспечил получение обобщенных (интегративных) показателей в оценке состояния вегетативной нервной системы. Доказан эффект Еськова-Зинченко для параметров симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: нейровегетативный статус, аборигены, женщины, эффект Еськова-Зинченко.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NEURO-VEGATIVE STATUS OF NATIVES POPULATION OF UGRA

O.E. FILATOVA*, E.G. MELNIKOVA*, K.A. AFANEVICH**, E.A. GOLOVACHEVA**, S.I. FADUSHINA**

*Federal State Institution Federal Research Center for System Research of the Russian Academy of Sciences, Nakhimovsky Ave., 36, bldg. 1, Moscow, 117218, Russia
**Surgut State University, Lenina, 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. The issues of increasing the life expectancy of the visiting population of Ugra are now acute for the state in connection with the increase in the length of the working period (due to the pension reform). The aim of the research is a comparative study of the parameters of the neuro-vegetative system of aborigines - residents of the North of the Russian Federation (for example, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug). Object and methods: investigated three age groups of Khanty women (native of Ugra) (total 90 people, 30 people in each group, total 3 groups). The examination of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system was carried out using the «*Elox-01*» device, in a calm state, for an interval of 5 minutes. Result: statistical data processing was performed, which made it possible to establish a clear difference in the age dynamics of the behavior of these parameters. It was shown that the parameters of the sympathetic system increase, while the parasympathetic system decreases with age, but the rate of change of these processes is different for the natives. Conclusions: the calculation of the parameters of quasiattractors provide generalized (integrative) indicators in assessing the state of the autonomic nervous system. At the same time the effect of Eskov-Zinchenko was proved for the parameters of the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system.

Key words: neurovegetative status, natives, women, the effect of Eskov-Zinchenko.

Введение. В ряде наших работ была выявлена разнонаправленная закономерность поведения параметров *псевдоаттракторов* (ПА) для *кардиоинтервалов* (КИ) аборигенов женщин ХМАО-Югры и приезжих женщин. Было установлено, что площади ПА у аборигенов равномерно снижаются, а для пришлого населения эта зависимость имеет параболический характер. Очевидно, что такая разнонаправленная возрастная динамика ПА будет сказываться и на продолжительности жизни аборигенов и приезжих [2,3,18-21], которая существенно различается для этих групп населения.

Было установлено, что снижение площади ПА для кардиоинтервалов с возрастом гарантирует пролонгацию жизни у аборигенов Югры. Однако, такая зависимость характерна только для аборигенов Севера РФ [4,11,16,18,21]. Пришлое население показывает другую динамику. В этой связи имеется определенный интерес в изучении роли симпатической *вегетативной нервной системы* (ВНС) и парасимпатической ВНС в такой динамике параметров КИ. Существуют ли вообще различия между возрастной динамикой параметров *симпатической вегетативной нервной системой* (СВНС) – x_1 и *парасимпатической* ВНС (ПВНС) для аборигенов (женщин ханты) и приезжих женщин?

Ранее нами были выявлены существенные различия в параметрах ПА (или *квазиаттракторов* – КА) для кардиоинтервалов и сейчас мы предлагаем к рассмотрению блока исследований в области ВНС. Есть ли различия в динамике ПА для x_1 – СВНС и x_2 – ПВНС с возрастом для исследуемых групп населе-

ния? Все расчеты проводились в рамках *теории хаоса-самоорганизации* (ТХС), которая базируется на *эффекте Еськова-Зинченко* (ЭЕЗ) [1-7,11-15]. В рамках этого ЭЕЗ постулируется отсутствие статистической устойчивости любых выборок параметров вектора состояния организма человека $x=x(t)=(x_1, x_2, \ldots, x_m)^T$ в m-мерном *фазовом пространстве состояний* (ФПС) [17,21-23].

Таблица 1

Матрица парных сравнений выборок параметров симпатической ВНС младшей возрастной группы женщин ханты (k_1=22)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		1,00	0,00	0,00	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	1,00	0,00	0,40	0,00
2	**1,00**		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	1,00
4	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	0,40	0,01
5	**0,44**	**1,00**	0,00	0,00		0,00	0,14	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00		0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	**0,14**	0,00		0,00	0,00	0,00	0,16	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,03	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	**0,40**	**1,00**	0,00	0,00	**1,00**	0,00	**0,16**	0,00	0,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00
12	**1,00**	**1,00**	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**		0,00	0,02	0,00
13	0,00	0,00	**0,11**	**0,23**	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00
14	**0,40**	0,00	0,00	**0,40**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00		0,00
15	0,00	0,00	**1,00**	0,01	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	

Таблица 2

Матрица парных сравнений выборок параметров парасимпатической ВНС младшей возрастной группы женщин ханты (k_2=25)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,43	0,79	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47	0,00	1,00	0,00
2	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,20	0,00	0,00	0,09	0,00	1,00
4	**0,43**	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00
5	**0,79**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00
6	**0,06**	0,00	0,00	**1,00**	0,00		0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	**1,00**	0,01	0,00	**0,07**	0,00		0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,19
9	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04		1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00
10	0,00	0,00	**0,20**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**		0,00	0,00	1,00	0,00	1,00
11	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	**0,47**	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00
13	0,00	0,00	**0,09**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**	**1,00**	0,00	0,00		0,00	1,00
14	0,00	0,00	**1,00**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	**1,00**		0,00
15	0,00	0,00	0,00	**1,00**	0,00	**0,13**	0,00	0,00	**0,27**	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Объекты и методы исследования. В рамках Хельсинской декларации обследовались три возрастные группы женщин ханты (средний возраст 1-й группы $<T_1>$=26 лет, 2-й группы $<T_2>$=45 и 3-й группы $<T_3>$=56 лет). Регистрация параметров СВНС и ПВНС проводилась у каждой испытуемой не менее чем за 5 минут (в покое, сидя). Выборки СВНС – $x_1(t)$ и ПВНС – $x_2(t)$ для каждого испытуемого образовывали в таком двумерном фазовом пространстве состояний вектора $x=(x_1, x_2)^T$ некоторые КА, для которых мы рассчитывали их площади S и координаты центров x_i^c (с помощью ЭВМ) [15,17,23].

Для всех 90 испытуемых были построены их фазовые портреты в таких двумерных ФПС и рассчитаны S для КА как индивидуального, так и для каждой из шести групп. В итоге мы обработали в рамках традиционной статистики все шесть выборок S для КА (нашли их средние значения) и определили значения межаттракторных расстояний Rxy. Эти значения СВНС и ПВНС для всех трех групп были представлены в виде таблицы сравнений выборок (каждая матрица размерностью 15×15) и был выполнен анализ динамики изменения S с возрастом для КА.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего отметим, что все полученные выборки СВНС и ПВНС демонстрируют отсутствие статистической устойчивости, что доказывает справедливость ЭЕЗ и для параметров ВНС. Ранее это было доказано для *кардиоинтервалов* (КИ), в биомеханике для *треморограмм* и *теппингграмм* [5,12], в *электрофизиологии* для *электромиограмм* и *электроэнцефалограмм* [6].

Сейчас этот ЭЕЗ мы доказываем и для ВНС на примере выборок $x_1(t)$ – СВНС и $x_2(t)$ – ПВНС. В качестве примера приводим две характерные таблицы (табл. 1, 2), в которых мы имеем крайне низкие значения пар k – чисел пар статистических совпадений.

В табл.1 для СВНС это число k_1=22, а в табл.2 для ПВНС k_2=25. Это означает, что из 105 разных пар сравнения менее 20% статистически совпадают (у них критерий Ньюмана-Кейлса $p \geqslant 0{,}05$). Остальные пары не могут иметь одну (общую) генеральную совокупность, т.е. у них $p<0{,}05$. Фактически, это доказывает отсутствие однородности выборок и в этой

связи мы предлагаем расчет параметров КА в двумерном ФПС по фазовым координатам x_1 и x_2.

Обычно выборки СВНС (табл.1) всегда демонстрируют меньшую степень стохастичности (k_1=22 меньше, чем k_2=25), чем выборки ПВНС. В таких матрицах для СВНС всегда доля стохастики меньше, чем для ПВНС. Это доказывает реальность ЭЕЗ [6-8,16-23].

Однако, более четкое различие в состояниях ВНС для разных возрастов мы имеем именно в работах параметров КА. Именно в двумерном ФПС это выглядит весьма эффективно. Характерный пример двух фазовых портретов состояния ВНС для двух разных обследуемых (разных возрастов) мы показываем на рис. Здесь прямоугольники (квазиаттракторы) ограничивают все регистрируемые значения вектора $x(t)$ на этой ФПС. Очевидно, что площади S_1 и S_2 для этих двух КА отличаются существенно не только по величине, но и по положению на фазовой плоскости. Характерно, что центр 2-го КА вышел за пределы 1-го КА, что в ТХС характеризуется, как существенные изменения состояния ВНС.

Таким образом, с возрастом мы имеем существенные изменения параметров КА, что в статистике зарегистрировать крайне сложно, потому что в ней мы имеем дело с неоднородными группами. Это доказывают табл. 1 и 2 на примере с выборками ПВНС и СВНС. Крайне малые значения k_1 и k_2 (намного меньше 95% от всех 105 пар сравнения) доказывают потерю однородности групп. Все это уводит окончательно изучение ССС из области стохастики в область ТХС и новой третьей парадигмы естествознания [7,15,17].

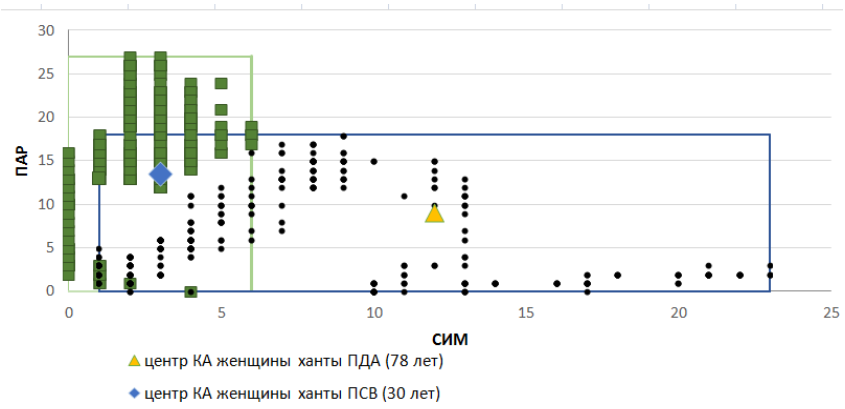


Рис. Фазовые портреты состояния ВНС младшей возрастной группы (испытуемая ПСВ (30 лет) S_1=162 у.е.) и старшей возрастной группы (испытуемая ПДА (78 лет) S_2=391у.е.) аборигенов Югры

Заключение. Исследование выборок параметров ВНС (на примере x_1 и x_2 для СВНС и ПВНС) показывает нам реальность ЭЕЗ. Одновременно табл. 1 и 2 нам доказывает и потерю однородности выборок параметров ВНС в исследуемых группах аборигенов ХМАО-Югры.

Для выхода из критического положения со стохастикой, когда любая выборка СВНС или ПВНС не имеет с другими выборками общей генеральной совокупности, мы предлагаем рассчитывать параметры квазиаттракторов как для отдельного (каждого) признака, так и для некоторого обобщенного показателя на фазовой плоскости вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$. В этом случае различия между возрастами сразу диагностируются и выявляются различия в состоянии ВНС для разных возрастных групп.

Расчет параметров КА для таких двумерных ФПС обеспечивает нам получение обобщенных (интегративных) показателей в оценке состояния вегетативной нервной системы. Выявить различия в параметрах ВНС для различных возрастных групп с позиций традиционной стохастики весьма затруднительно. Открываются новые перспективы в физиологии и геронтологии по оценке состояния ВНС для разных групп населения.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-07-00161 А «Разработка вычислительной системы мониторинга и моделирования параметров организма жителей Севера РФ»

Литература / References

1. Галкин В.А., Еськов В.В., Филатова Д.Ю. Философия неопределенности // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 40–50 / Galkin VA, Es`kov VV, Filatova DYu. Filosofiya neopredelennosti [Philosophy of Uncertainty]. Slozhnost`. Razum. Postneklassika. 2019;2:40-50. Russian.

2. Еськов В.М., Мирошниченко И.В., Мнацаканян Ю.В., Журавлева А.Н. Проблема устойчивости гомеостатического регулирования функцио-нальных систем организма. // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 73–87 / Es'kov VM, Miroshnichenko IV, Mnatsakanyan YuV, Zhuravleva AN. Problema ustoychivosti gomeostaticheskogo regulirovaniya funktsional'nykh sistem organizma [The problem of stability of homeostatic regulation of functional systems of an organism]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:73-87. Russian.

3. Еськов В.М., Галкин В.А., Хвостов Д.Ю., Ерега И.Р. Проблема компартментно-кластерного моделирования биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 61–70 / Es`kov VM, Galkin VA, Xvostov DYu, Erega IR. Problema kompartmentno-klasternogo modelirovaniya biosistem [The problem of compartment-cluster modeling of biosystems]. Slozhnost`. Razum. Postneklassika. 2019;2:61-70. Russian.

4. Живогляд Р.Н., Чертищев А.А., Воробей О.А., Муравьева А.Н., Мнацаканян Ю.В. Особенности параметров сердечно-сосудистой системы в осенний период // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 18–27 / Zhivoglyad RN, Chertishchev AA, Vorobei OA, Murav'eva AN, Mnatsakanyan YuV. Osobennosti parametrov serdechno-sosudistoi sistemy v osennii period [Features of the parameters

of the cardiovascular system in the autumn period]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;2:18-27. Russian.

5. Зилов В.Г., Киричук В.Ф., Фудин Н.А. Экспериментальное обоснование иерархической организации хаоса в нервно-мышечной физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №1. С. 133-136. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16375 / Zilov VG, Kirichuk VF, Fudin NA. Eksperimental'noe obosnovanie ierarkhicheskoy organizatsii khaosa v nervno-myshechnoy fiziologii [Experimental justification of the chaos hierarchical organization in nervous-muscular physiology]. Journal of New Medical Technol-ogies. 2019;1:133-136. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16375. Russian.

6. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Психология эвристики и модели эвристической деятельности мозга // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 73–84 / Zinchenko YuP, Es'kov VM, Filatov MA, Grigor'eva SV. Psikhologiya evristiki i modeli evristicheskoy deyatel'nosti mozga [Psychology of heuristics and models of heuristic brain activity]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:73-84. Russian.

7. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Стохастика и хаос в организации движений // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 101–106. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16376 / Zinchenko YuP, Es'kov VM, Filatov MA, Grigor'eva SV. Stokhastika i khaos v organizatsii dvizheniy [Stochastics and chaos in the organization of movements]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2019;2:101-6. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16376. Russian.

8. Зинченко Ю.П., Еськов В.М., Филатов М.А., Григорьева С.В. Квантово-механический подход в изучении сознания // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №2. С. 111–117. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16392 / Zinchenko YUP, Eskov VM, Filatov MA, Grigorieva SV. Kvantovo-mekhanicheskiy podkhod v izuchenii soznaniya [Quantum-mechanical approach to the study of consciousness]. Journal of New Medical Technologies. 2019;2:111-117. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16392. Russian.

9. Киричук В.Ф., Филатов М.А., Григорьева С.В., Мельникова Е.Г., Тагирова Е.Д. Квантово-механический подход в изучении сознания // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 5–15 / Kirichuk VF, Filatov MA, Grigor'eva SV, Mel'nikova EG, Tagirova ED. Kvantovo-mekhanicheskiy podkhod v izuchenii soznaniya [Quantum mechanical approach in the study of consciousness]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:5-15. Russian.

10. Прохоров С.А., Гумарова О.А., Монастырецкая О.А., Хвостов Д.Ю., Афаневич И.А. Нестабильные системы: проблема однородности групп // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 62–72 / Proxorov SA, Gumarova OA, Monasty`reczkaya OA, Xvostov DYu, Afanevich IA. Nestabil`ny`e sistemy`: problema odnorodnosti grupp [Unstable systems: the problem of group homogeneity]. Slozhnost`. Razum. Postneklassika. 2019;1:62-72. Russian.

11. Филатов М.А., Григорьева С.В., Горбунов Д.В., Белощенко Д.В., Фадюшина С.И. Неоднородность разовых выборок параметров функциональных систем организма человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 71–79 / Filatov MA, Grigor`eva SV, Gorbunov DV, Beloshhenko DV, Fadyushina SI. Neodnorodnost` razovy`x vy`borok parametrov funkcional`ny`x sistem organizma cheloveka [Heterogeneity of single samples of the parameters of the functional systems of the human body]. Slozhnost`. Razum. Postneklassika. 2019;2:71-9. Russian.

12. Филатова О.Е., Горбунов С.В., Щипицин К.П., Гумарова О.А., Королев Ю.Ю. Понятие однородности для экспериментальных групп в биомеханике // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 3. С. 26–33 / Filatova OE, Gorbunov SV, Shchipitsin KP, Gumarova OA, Korolev YuYu. Ponyatie odnorodnosti dlya ekspe-rimental'nykh grupp v biomekhanike [The concept of homogeneity for experimental groups in biomechanics]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;3:26-33. Russian.

13. Филатова О.Е., Мельникова Е.Г., Горбунов С.В., Нувальцева Я.Н. Особенности гомеостатических систем (третьего типа) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 28–39 / Filatova OE, Mel`nikova EG, Gorbunov SV, Nuval`ceva YaN. Osobennosti gomeostaticheskix sistem (tret`ego tipa) [Features of homeostatic systems (third type)]. Slozhnost`. Razum. Postneklassika. 2019;2:28-39. Russian.

14. Як Якунин В.Е., Башкатова Ю.В., Мороз О.А., Куропаткина М.Г. Хаотическая регуляция параметров сердечно-сосудистой системы человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2018. № 4. С. 15–23 / Yakunin VE, Bashkatova YuV, Moroz OA, Kuropatkina MG. Khaoticheskaya regulyatsiya parametrov serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka [Chaotic regulation of human cardiovascular system parameters]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2018;4:15-23. Russian.

15. Eskov V.M., Pyatin V.F., Eskov V.V., Ilyashenko L.K. The heuristic work of the brain and artificial neural networks // Biophysics. 2019. Vol. 64(2). P. 293–299 / Eskov VM, Pyatin VF, Eskov VV, Ilyashenko LK. The heuristic work of the brain and artificial neural networks. Biophysics. 2019;64(2):293-9.

16. Eskov V.M., Bazhenova A.E., Ilyashenko L.K., Grigorieva S.V. Effect of cold on involuntary movements in men with different levels of physical fitness in the Russian North // Human ecology. 2019. Vol. 6. P. 39–44 / Eskov VM, Bazhenova AE, Ilyashenko LK, Grigorieva SV. Effect of cold on involuntary movements in men with different levels of physical fitness in the Russian North. Human ecology. 2019;6:39-44.

17. Eskov V.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K., Vochmina Y.V. Classification of uncertainties in modeling of complex biological systems // Moscow university physics bulletin. 2019. Vol. 74(1). P. 57–63 / Eskov VV, Filatova DY, Ilyashenko LK, Vochmina YV. Classification of uncertainties in modeling of complex biological systems. Moscow university physics bulletin. 2019;74(1):57-63.

18. Eskov V.V., Filatova O.E., Bashkatova Y.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K. Age-related changes in heart rate variability among residents of The Russian North // Human ecology. 2019. Vol. 2. P. 21–26 / Eskov VV, Filatova OE, Bashkatova YV, Filatova DY, Ilyashenko LK. Age-related changes in heart rate variability among residents of The Russian North. Human ecology. 2019;2:21-6.

19. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Makeeva S.V. Psychophysiological parameters of students before and after translatitude travels // Human ecology. 2019. Vol. 4. P. 18–24 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Makeeva SV. Psychophysiological parameters of students before and after translatitude travels. Human ecology. 2019;4:18-24.

20. Filatov M.A., Ilyashenko L.K., Kolosova A.I., Makeeva S.V. Stochastic and chaotic analysis of students' attention parameters of different ecological zones // Human ecology. 2019. Vol. 7. P. 11–16 / Filatov MA, Ilyashenko LK, Kolosova AI, Makeeva SV. Stochastic and chaotic analysis of

students' attention parameters of different ecological zones. Human ecology. 2019;7:11-6.

21. Filatova O.E., Bashkatova Y.V., Filatova D.Y., Ilyashenko L.K. Human organism in the conditions of homeostatic dynamics of meteorological parameters of the Russian North // Human ecology. 2019. Vol. 9. P. 24–30 / Filatova OE, Bashkatova YV, Filatova DY, Ilyashenko LK. Human organism in the conditions of homeostatic dynamics of meteorological parameters of the Russian North. Human ecology. 2019;9:24-30.

22. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 167(4). P. 419–423 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VM, Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;167(4):419-23.

23. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Eskov V.V., Ilyashenko L.K., Kitanina K.Yu. Examination of statistical instability of electroencephalograms // Bulletin of experimental biology and medicine. 2019. Vol. 168(7). P. 5–9 / Zilov VG, Khadartsev AA, Eskov VV, Ilyashenko LK, Kitanina KYu. Examination of statistical instability of electroencephalograms. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;168(7):5-9.

Библиографическая ссылка:
Филатова О.Е., Мельникова Е.Г., Афаневич К.А., Головачева Е.А., Фадюшина С.И. Сравнительная характеристика нейровегетативного статуса аборигенов – жителей Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 125–129. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16614.

Bibliographic reference:
Filatova OE, Melnikova EG, Afanevich KA, Golovacheva EA , Fadushina SI. Sravnitel'naya kharakteristika neyrovegetativnogo statusa aborigenov – zhiteley Yugry [Comparative characteristics of the neuro-vegative status of natives population of Ugra]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:125-129. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16614. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 130–131
JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 130–131

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES

РЕЦЕНЗИЯ
на книгу В.В. Попова «Мыслительное карате. Методология научно-технического творчества и концептуального проектирования»

BOOK REVIEW
V.V. Popova "Mental Karate. Methodology of scientific and technical creativity and conceptual design"

Валерий Васильевич Попов в предисловии к своей книге «Мыслительное карате» не случайно приводит слова Ф. Горенштейна: «*Самая большая тайна вселенной – это жизнь. Самая большая тайна жизни – это человек. Самая большая тайна человека – это творчество*» и добавляет от себя, что и у самого творчества много тайн. Им самим осуществлена важная попытка приблизиться к разрешению тайны творчества.

К сожалению, интуитивное в познании, трактуемое самим автором, как неосознанный и продуктивный мыслительный процесс, или «инсайт» – не всегда возможно описать, и тем более рекомендовать кому-то в виде руководства. Ведь это действительно – внезапное озарение, когда почти мгновенно, а иногда и во сне – приходит оригинальное (теоретическое, техническое, математическое или иное решение), что присуще далеко не всем ученым. Однако, В.В. Попов в своем предисловии намеренно приводит слова Лейбница – «*Полезно изучать открытия таким способом, который и нам самим бы открыл источник изобретений*». И высказывание Ландау: «*Метод важнее открытия, ибо правильный метод исследования приводит к новым, еще более ценным открытиям*». Такой исторический аспект акцентуирован в интересах читателей книги для проведения соответствующих параллелей с решаемыми ими повседневными задачами научного творчества. И, действительно, анекдотические (а, может и истинные) ситуации с Ньютоном при падении яблока и Архимедом, при погружении в ванну, завершившиеся соответствующими открытиями, – свидетельствуют о хаотичности процессов мышления, способного упорядочить хаос информации. Но для этого мозг должен не просто накапливать ее, а и постоянно пытаться найти ответы на самим собой поставленные вопросы. Эмерджентность мышления как раз и проявляется в нахождении неповторимого нового решения, открытия.

Автор поставил своей задачей «*ознакомление, осмысление и усвоение этих тайн, принципов, методов творчества*», которое позволило ему получить множество различных патентов на изобретения и полезные модели в различных областях народного хозяйства – от горного дела до энергетики, от автомобилестроения до добычи и транспортировки нефти и газа, от машино- и приборостроения до медицины. О целесообразности, полезности такого обучения говорят значимые творческие результаты, полученные школьниками, студентами, специалистами в различных областях, обученных тайнам творчества, отражающим освоение ими новой инновационной культуры. В книге прослеживается также возможность и целесообразность повышения мотивации ученых к творчеству через соответствующее механизмы вознаграждения.

Дискурсивность метода «проб и ошибок», «метода научного тыка» автор не случайно относит к проявлению «старой» инновационной культуры, как и использование аналогий с объектами живой и неживой природы. Такие подходы характеризуются недостаточной продуктивностью, большими трудовыми и временными затратами, редкостью инсайтов, недостаточной оригинальностью.

Именно это послужило толчком к изучению и пропаганде В.В. Поповым «Теории решения изобретательских задач», разработанной Г.С. Альтшуллером и существенно измененной и дополненной автором настоящей книги. В основу был положен принцип последовательности «*осмысленных рациональных шагов творческой деятельности, использовании методических советов и специальных систематизированных информационных ресурсов, которые резко повышают эффективность научно-технического творчества*». Существенным дополнением явился эвристический подход (принципы, стратегии, тактики, методы, приемы, называемые эвристиками).

Известны несколько тысяч различных эвристик, которые автор отождествляет с приемами и идеологией карате. Поначалу создается впечатление, что это не очень корректное сравнение. Ведь **карате** (по-японски 空手道 *каратэ-до* – «путь пустой руки», или: 空手 *каратэ* «пустая рука»). При такой трактовке «мыслительное карате» – должно соответствовать понятию «пустая голова». Однако, рассматривая проектирование различной сложности с позиции *теории хаоса и самоорганизации* систем, лежащей в основе *третьей, синергети-*

ческой парадигмы (первая – *детерминистская*: основанная на причинно-следственных взаимоотношениях; вторая – *стохастическая*: отражающая вероятностные подходы) – можно с уверенностью говорить о правильности, хотя и своеобразности разрабатываемого автором постнеклассического подхода к научному творчеству. Классическая постановка и решение задачи, многообразие результатов ее решения и коммерциализации – оказались годными лишь для решения конкретных задач разработки проекта, но такой подход не обеспечивает рождения новой идеи. Автором создана системная методология проектирования (восемь этапов, три стратегии и три базовые тактики проектирования), которая направлена на осуществление основного принципа эвристики, обеспечивающего конвергенцию знаний.

В.В. Попов поясняет, что результат проектирования воплощает «*результаты мысленного анализа, синтеза и выбора: общих и частных потребностей человека, технически реализуемых потребностей человека, функций, потребительских (внешних) свойств, функциональной структуры, принципа действия проектируемой технической системы, и возникал в сознании сразу в виде некоторого облика технического решения (потом при необходимости оптимизировали параметры свойств)»,* а разделение этого процесса на этапы концептуального проектирования позволяет находить и разрабатывать эвристики. Предложенная автором системная методология проектной деятельности и эвристики легли в основу разработки креативной педагогики, апробация которой способствовала получению значимых научно-практических результатов уже в процессе обучения.

Весьма интересна и научно обоснована возможность прочтения основного содержания книги в 480 страниц за 15-30 минут, основанная на креативном подходе В.В. Попова – в виде отражения сути предыдущих страниц в постерах последующих, снабженных, кстати, краткими терминологическими пояснениями, что чрезвычайно удобно для восприятия смыслов, особенно для читателей, не погруженных в тематику. Удобство прочтения дополнено запатентованной автором креативной закладкой с эвристиками-подсказками, которая сама несет в себе возможность поиска новых идей, становится обучающим и тренирующим человеческие возможности инструментом.

Книга написана хорошим литературным языком, в ней отсутствуют математические формулы, которые, хотя и лежат в основе всей творческой деятельности человека, но без специальной подготовки могут не восприниматься читателями. Книга ориентирована не только на молодых ученых, жаждущих получений новых знаний и их реализации в различных секторах экономики. Книга заставляет также переосмыслить свою предыдущую деятельность многих маститых ученых и включиться в инновационные процессы, используя накопленный многолетний опыт, преодолевая психологические барьеры и креативно перерабатывая этот свой опыт для получения уникальных результатов. То же самое относится и к руководителям корпораций, к топ-менеджерам, принимающим ответственные решения. Труд В.В. Попова своим вектором направлен в будущее и способствует реализации возможностей тех «прорывных технологий», которые ожидаются обществом будущего.

Директор медицинского института
Тульского государственного университета,
Заслуженный деятель науки РФ (1999 г.),
лауреат Премии Правительства в области образования (2007 г.), Макариевской премии в области науки и техники (2018 г.), член Экспертного совета при Комитете Государственной Думы по физической культуре, спорту, туризму и делам молодежи, Эксперт РАН, доктор мед. наук, профессор

А.А. Хадарцев

Библиографическая ссылка:
Хадарцев А.А. Рецензия на книгу В.В. Попова «Мыслительное карате. Методология научно-технического творчества и концептуального проектирования» // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №1. С. 130–131.

Bibliographic reference:
Khadartsev AA. Retsenziya na knigu V.V. Popova «Myslitel'noe karate. Metodologiya nauchno-tekhnicheskogo tvorchestva i kontseptual'nogo proektirovaniya» [book review V.V. Popova “Mental Karate. Methodology of scientific and technical creativity and conceptual design”]. Journal of New Medical Technologies. 2020;1:130-131. Russian.

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ – 2020 – Т. 27, № 1 – С. 132–132

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES – 2020 – V. 27, № 1 – P. 132–132

ЛЕОНОВ БОРИС ИВАНОВИЧ
1935–2020

Доктор технических наук, профессор, президент Академии медико-технических наук РФ, лауреат премии Совета Министров СССР, генеральный директор ОАО НПО "Экран".

Родился 15 октября 1935 года в городе Майкопе Краснодарского края.

В 1961 году Б.И. Леонов окончил физический факультет Ленинградского государственного университета имени А.А. Жданова, получив специальность физика по полупроводникам («твердое тело»). По распределению Б.И. Леонов поступил на работу инженером на одно из предприятий Министерства оборонной промышленности. Здесь ему пришлось сменить свою прежнюю специализацию. Основной тематикой научной и производственной деятельности предприятия в эти годы стало развитие современных средств неразрушающего контроля с использованием рентгеновского излучения, ультразвука, электромагнитного излучения, излучения ускорителей, систем отображения информации - особенно телевидения. Б.И. Леонов сконцентрировал свои усилия на рентгенотелевидении, а также на разработке рентгеноаппаратов для промышленных целей и ускорителей (микротрон, бетатрон).

В 1963 году был создан Научно-исследовательский институт интроскопии, который возглавил талантливый ученый Павел Кондратьевич Ощепков.

В 1965 году он пригласил в институт Б.И. Леонова на должность заведующего сектором. С этого момента Б.И. Леонов начинает вплотную заниматься рентгеновской техникой, в том числе медицинской.

В 1967–1977 годах Б.И.Леонов - заведующий отделом НИИ интроскопии. При его непосредственном участии происходило становление и развитие отечественного приборостроения в области систем радиационной интроскопии.

Далее (1977–1984) Борис Иванович назначается заместителем генерального директора по научной работе Московского научно-производственного объединения «Спектор» Минприбора. В это время формируется концепция развития медицинской рентгеновской техники в стране. Б.И. Леонов одновременно становится генеральным конструктором в Министерстве приборостроения по ее разработкам.

Этот этап его деятельности характерен тем, что в это время в стране развивалось научно-техническое содержание и основная идеология системы интроскопии, в том числе и радиационной. Параллельно были задействованы работы по исследованию и созданию различных прикладных телевизионных систем на основе передающих телевизионных трубок типа «Видикон», «Рентгенвидикон», «Суперортикон», электронно-оптических преобразователей для рентгеновского и оптического диапазонов излучения. При участии Б.И. Леонова был проведен большой объем исследований по изучению светооптических характеристик монокристаллических щелочно-галоидных преобразователей и рентгеновских экранов. В результате проведенных исследований впервые был создан медицинский рентгенодиагностический комплекс с отечественным усилителем яркости рентгеновского изображения «Вега-320», а в 1980 году к московской Олимпиаде разработаны рентгенотелевизионные установки для контроля ручной клади и багажа авиапассажиров, которыми были оснащены почти все международные аэропорты страны.

В эти годы Б.И. Леонов успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора технических наук, ему присвоено ученое звание профессора.

В 1984 году он становится директором Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники Минздрава СССР (ВНИИИМТ), который в 1988 году вошел в Научно-производственное объединение «Экран», став основной базовой научно-технической организацией. В это время в состав Минздрава СССР входила Российская академия медицинских наук. Поэтому в состав НПО «Экран» вошли все имеющиеся в Минздраве СССР и АМН СССР производства и мастерские. Объединение медико-технической науки и производства (только производственных площадей стало порядка 20 тысяч квадратных метров) позволило разработать и организовать на них выпуск реографов, инкубаторов, барокамер, медицинских инструментов, приборов функциональной и рентгеновской диагностики, лекарства кардиогруппы пролонгированного действия, шовный материал и т.д.

В 1992 году НПО «Экран» как государственное учреждение было преобразовано в ОАО «НПО «Экран»». В 1999 году из НПО «Экран» выделен институт и преобразован в *государственное учреждение науки* (ГУН).

ВНИИИМТ, а ныне НПО «Экран», – ведущее в стране государственное учреждение науки, занимающееся испытаниями, сертификацией, разработкой новейшей медицинской техники и медицинских технологий, отвечающих потребностям современной медицины. Именно здесь в полной мере раскрылись способности Б.И. Леонова как высококвалифицированного специалиста, ученого и крупного организатора здравоохранения.

Под руководством Б.И. Леонова удалось создать мобильный комплекс для получения питьевой воды в полевых условиях на основе электрохимической мембранной технологии, обеспечить учреждения здравоохранения высококачественными моющими, дезинфицирующими и стерилизующими растворами, реализуя на их основе оборудование для стерилизации эндоскопов, обеззараживания лечебно-профилактических учреждений и учреждений инфекционного профиля, включая туберкулезные диспансеры, обеззараживания водозаборов питьевой воды для населения, утилизации медицинских отходов, бальзамирования умерших и погибших, очистки воздуха в медицинских учреждениях и помещениях массового скопления людей.

Результаты деятельности Б.И. Леонова нашли отражение в 170 научных трудах, в том числе 5 монографиях, 75 изобретениях и патентах. Под его руководством выполнены 5 докторских и 21 кандидатская диссертация.

Б.И. Леонов – лауреат премии Совета Министров СССР (1984), премии С.И. Вавилова (1978). Он удостоен званий «Лучший изобретатель приборостроения» (1978) и «Лучший изобретатель города Москвы» (1982).

Б.И. Леонов любит отдыхать на даче, увлекается рыбалкой, сбором грибов и ягод.

Редакционная коллегия журнала «Вестник новых медицинских технологий» выражает соболезнование родным и близким Леонова Б.И.

К статье авторов: Чукаева О.Г., Агасаров Л.Г., Миненко Л.Г.
«ДЭНС-форез для экстренной коррекции косметических дефектов кожи лица»
(С. 71–75)

Рис. 1. Два варианта применения ДЭНС-ЭФ в косметологической практике

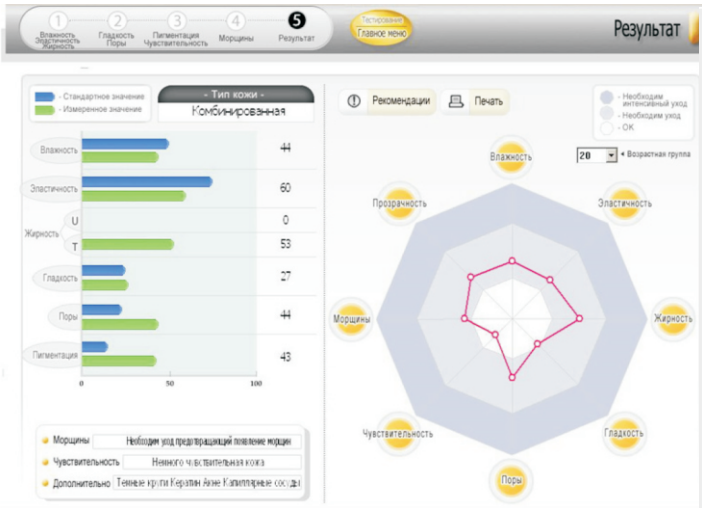


Рис. 2. Образец представления результатов исследования на аппарате Arato SG Skin

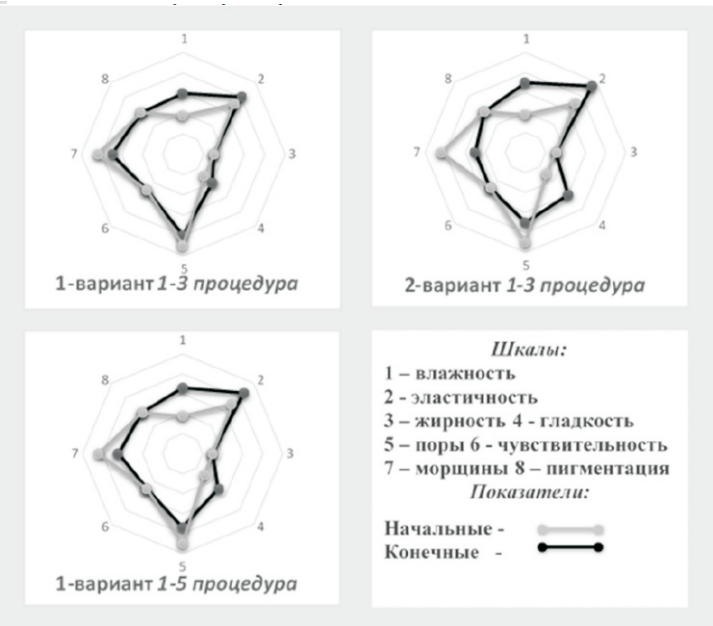


Рис. 3. Изменения параметров кожи при 1 и 2 вариантах ДЭНС–ЭФ.
Примечание. Измерения по шкалам 3, 6 и 8 не проводились

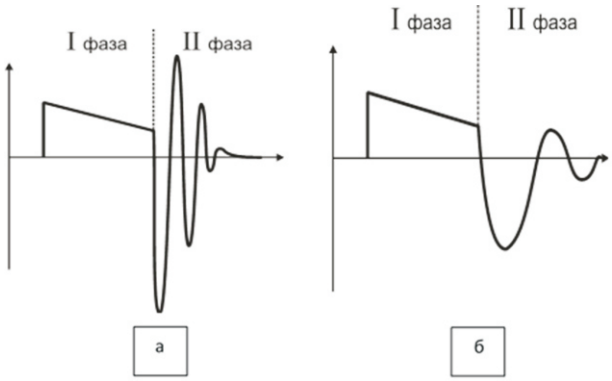


Рис.4. Изменение частоты вынужденных колебаний импульса ДЭНС в зависимости от влажности кожи.
Обозначения: а — сухая кожа,
б — влажная кожа [12]

ПОПОВ ВАЛЕРИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

Родился в 1944 году в городе Лениногорске (Казахстан). После окончания в 1962 году горно-металлургического техникума работал на рудниках Казахстана помощником машиниста экскаватора, начальником смены (в 17 лет), а затем, после срочной службы в Советской армии, инженером-конструктором.

В 1968 году был принят на второй курс ленинградского и московского горных институтов. Выбрал столичный и окончил его в 1972 году. В 1991 году стажировался в Иллинойсском университете (США). Работал научным сотрудником, заведующим сектором в НИИ, директором федерального государственного научного учреждения.

В настоящее время является генеральным директором ООО «Научно-производственное объединение «ИНФОРМ-СИСТЕМА», научным руководителем НИИ инноваций и концептуального проектирования РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина, генеральным директором ООО «Малое инновационное предприятие губкинского университета «Инновационные технологии продуктивных знаний», профессором на кафедре инженерной педагогики РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина, индивидуальным предпринимателем.

Член диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.212.148.02 при ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств». Член редакционного совета журнала «Вестник компьютерных и информационных технологий», включенного в перечень ВАК.

Член экспертных советов при Комитете по энергетике и Комитете по экономической политике, промышленности, инновационному развитию и предпринимательству Государственной Думы ФС РФ.

Доктор технических наук (по специальности «Подземная разработка месторождений полезных ископаемых»), профессор (по кафедре педагогики), старший научный сотрудник (по специальности «Управление в социальных и экономических системах»). Имеет более 40 лет педагогического стажа, опубликовал 194 научные работы, в том числе 19 книг, получил 73 патента на изобретения и полезные модели в семи отраслях экономики.

Заслуженный изобретатель РФ, почетный работник высшего профессионального образования РФ, лауреат премии Правительства РФ (в области образования), премии имени академика И.М. Губкина, международной золотой медали *Henri Coanda*.