

Периодическое теоретическое и научно-практическое издание

ISSN 2075-4094

DOI 10.24412/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ.**

**Электронное
периодическое издание**

* * *

**JOURNAL OF NEW
MEDICAL
TECHNOLOGIES,
eEdition**

Том 15, №1, 2021

16+

RUSSIA, TULA

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar, Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка». Перечень ВАКа РФ от 31.10.2019 - п. 441.

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА:

Тульский государственный университет.

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор:

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

Зам. главного редактора:

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

Зав. редакцией Е.В. Дронова.

Редактор С.Ю. Светлова.

Перевод И.С. Данилова.

Цель журнала: информирование о научных достижениях.

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

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

Отрасли науки:

Медицинские науки (14.00.00), группы:

клиническая медицина (14.01.00);

профилактическая медицина (14.02.00);

медико-биологические науки (14.03.00).

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

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

Дата выхода в свет: 02.03.2021

РЕДАКЦИЯ

Свидетельство о регистрации средства массовой информации Эл № ФС 77-76125 от 03 июля 2019 г. Федеральной службы по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Журнал представлен в Научной электронной библиотеке - головном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования, а также в Google Scholar, Semantic Scholar, и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».
Перечень ВАКа РФ от 31.10.2019 - п. 441.

DOI:10.24412/issn.2075-4094 ISSN 2075-4094

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович д.м.н., профессор, директор медицинского института, Тульского государственного университета (Тула)

Зам. главного редактора:

Хромушин Виктор Александрович д.б.н., к.т.н., зам. директора медицинского института, профессор кафедры "Поликлиническая медицина" Тульского государственного университета (Тула)

Редакционная коллегия:

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

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

Зав. редакцией: Е.В. Дронова

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

Редакционный совет:

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

300028, Тула, ул. Смидович, 12; Мединститут Тульского государственного университета

Телефон: (4872) 73-44-73 Факс: (4872) 73-44-73

E-mail: vnmt@yandex.ru или editor@vnmt.ru http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/index_e.html

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE

МАКСИМОВ Д.А., СЕРГЕЕВ А.Н., МОРОЗОВ А.М., ПЕЛЬТИХИНА О.В., МИНАКОВА Ю.Е. О СОВРЕМЕННЫХ ВИДАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)	7
MAKSIMOV D.A., SERGEEV A.N., MOROZOV A.M., PELTIKHINA O.V., MINAKOVA YU.E. ABOUT MODERN TYPES OF SURGICAL TREATMENT FOR BREAST CANCER (literature review)	
МАКСИМОВ Д.А., АСЕЕВ А.В., СЕРГЕЕВ А.Н., ЗИКИРЯХОДЖАЕВ А.Д., МОРОЗОВ А.М. ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ УЗЛОВЫЕ ПРОЦЕССЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ ОНКОПЛАСТИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ И РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ИЛИ МЕДИАЛЬНЫХ КВАДРАНТАХ	14
MAKSIMOV D.A., ASEEV A.V., SERGEEV A.N., ZIKIRYAKHODZHAEV A.D., MOROZOV A.M. LOCOREGIONAL NODULAR PROCESSES AFTER ONCOPLASTIC RADICAL RESECTION AND RADICAL MASTECTOMY IN TUMOR LOCALIZATION IN THE CENTRAL OR MEDIAL SQUARES	
БЕЛОУСОВА Н.И., ТКАЧЕНКО П.В. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ В ЗРИТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОЦЕССОВ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ	21
BELOUSOVA N.I., TKACHENKO P.V. FEATURES OF INFORMATION DISTRIBUTION IN THE VISUAL SENSOR SYSTEM DEPENDING ON THE PROCESSES OF VISUAL PERCEPTION	
РОЗЕНФЕЛЬД И.И., ЧИЛИКИНА Д.Л., БЕЛЯКОВ К.С., МОРОЗ А.А., ПАНАЩУК В.О., КАРДОНОВА М.А. РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ В ГРЫЖЕВОМ ДИАФРАГМАЛЬНОМ ДЕФЕКТЕ ПРИ УСТАНОВКЕ БИОКАРБОНОВОГО ИМПЛАНТАТА	28
ROSENFELD I.I., CHILIKINA D.L., BELYAKOV K.S., MOROZ A.A., PANASHCHUK V.O., KARDONOVA M.A. REPARATIVE TISSUE REGENERATION IN HERNIA DIAPHRAGMAL DEFECTS IN A BIOCARBONIC IMPLANT UNIT	
ВОРОНЦОВА З.А., ЖИЛЯЕВА О.Д., ЗОЛОТАРЕВА С.Н., ЛОГАЧЕВА В.В. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА (обзор литературы)	35
VORONTSOVA Z.A., ZHILYAEVA O.D., ZOLOTAREVA S.N., LOGACHEVA V.V. EXPERIMENTAL MODELING OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND FETAL GROWTH RETARDATION SYNDROME (literature review)	
ПРИТУЛИНА Ю.Г., ПРОКОПЕНКО С.Е. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С	47
PRITULINA Yu.G., PROKOPENKO S.E. IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C	
АТАЛАЕВ М.М., БУДАЙЧИЕВ Г.М.-А., ЭФЕНДИЕВ А.Р. ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА ПРИ ОТСУТСТВИИ МОЛЯРА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ	53
ATALAEV M.M., BUDAICHIEV G.M.-A., EFENDIEV A.R. USE OF A DENTAL IMPLANT IN THE ABSENCE OF A MANDIBULAR MOLAR: FACTORS AFFECTING TREATMENT METHODS	

- ТОКАРЕВА С.В., ТОКАРЕВ А.Р.**
 ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19 ПРИ ОЖИРЕНИИ. ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ
 ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ И СЕРОТОНИНОМ (обзор литературы) 57
ТОКАРЕВА С.В., ТОКАРЕВ А.Р.
 SEVERE COVID-19 COURSE IN OBESITY. POSSIBILITIES IN THE REHABILITATION
 WITH TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION AND SEROTONIN (literature review)

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
 PROPHYLACTIC MEDICINE**

- НАСОНОВА Н.А., АЛЕКСЕЕВА Н.Т., СОКОЛОВ Д.А., КВАРАЦХЕЛИЯ А.Г.,
 АНОХИНА Ж.А.**
 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЕГИДРОГЕНАЗ НЕОСТРИАТУМА ПРИ
 ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ИОНИЗИРУЮЩЕГО
 ИЗЛУЧЕНИЯ 73
**NASONOVA N.A., ALEKSEEVA N.T., SOKOLOV D.A., KVARATSKHELIA A.G.,
 ANOKHINA ZH.A.**
 FUNCTIONAL CHANGES IN NEOSTRIATUM DEHYDROGENASES WHEN EXPOSED TO
 SINGLE AND FRACTIONATED IONIZING RADIATION
**МЕХАНТЬЕВ И.И., КЛЕПИКОВ О.В., МАСАЙЛОВА Л.А., МОЛОКАНОВА Л.В.,
 ПОПОВА Л.В.**
 ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ ДЛЯ
 ОБОСНОВАНИЯ МЕРОПРИЯТИЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ
 ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТАЯ ВОДА» 77
**МЕХАНТИЕВ И.И., КЛЕПІКОВ О.В., МАСАЈЛОВА Л.А., МОЛОКАНОВА Л.В.,
 РОПОВА Л.В.**
 HEALTH RISK ASSESSMENT OF THE POPULATION IN THE VORONEZH REGION TO
 JUSTIFY THE MEASURES FOR THE REGIONAL COMPONENT OF THE FEDERAL
 PROJECT "CLEAN WATER"

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

- КОЖИН А.А., ЖУКОВ В.В., ПОПОВА В.А.**
 НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ
 ЭТИОЛОГИИ И ИХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ (обзор литературы) 83
KOZHIN A.A., ZHUKOV V.V., PPOVA V.A.
 NEUROENDOCRINE DISORDERS IN HUMAN ONTOGENESIS OF ECOLOGICAL
 ETIOLOGY AND THEIR RESTORATIVE TREATMENT (literature review)
**ЕФИМЕНКО Н.В., АБРАМЦОВА А.В., УЗДЕНОВ М.Б., РЕПС В.Ф., САГРАДЯН Г.В.,
 СИМОНОВА Т.М.**
 ВЛИЯНИЕ НАТИВНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ СЕЛЕНОМ ЛЕЧЕБНОЙ
 МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ СЛАВЯНОВСКАЯ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В
 ЭКСПЕРИМЕНТЕ 92
**EFIMENKO N.V., ABRAMTSOVA A.V., UZDENOV M.B., REPS V.F., SAGRADYAN G.V.,
 SIMONOVA T.M.**
 THE EFFECTS OF NATIVE AND SELENIUM-MODIFIED MEDICINAL MINERAL WATER
 SLAVYANOVSKAYA ON CARBOHYDRATE EXCHANGE IN THE EXPERIMENT
ОБРАЗЦОВА А.Е., НОЗДРЕВАТЫХ А.А.
 МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА ПРИ
 ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН С УЧЕТОМ ВОЗМОЖНЫХ РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ
 (обзор литературы) 98
OBRAZTSOVA A.E., NOZDREVATYKH A.A.
 MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE REPAIR PROCESS IN HEALING OF SKIN
 WOUNDS TAKING INTO ACCOUNT POSSIBLE SCAR DEFORMATIONS (literature review)
ЧЕСТНОВА Т.В., ПОДШИБЯКИНА А.С.
 ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19: МЕХАНИЗМ
 ВОЗДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ (обзор литературы) 108
CHESTNOVA T.V., PODSHIBYAKINA A.S.
 MEDICATIONS FOR THE COVID-19 TREATMENT: THE MECHANISM OF ACTION AND
 EFFICACY (literature review)

- КЛОЧКОВА С.В., ВОРОНЦОВА З.А., АЛЕКСЕЕВА Н.Т., ЧУЧКОВА Н.Н., ЧУЧКОВ В.М., НИКИТЮК Д.Б.**
 МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ И ТОПОГРАФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КИШЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА
KLOCHKOVA S.V., VORONTSOVA Z.A., ALEKSEEVA N.T., CHUCHKOVA N.N., CHUCHKOV V.M., NIKITYUK D.B.
 MACRO- AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF AGE AND TOPOGRAPHIC FEATURES OF ADULT INTESTINAL GLANDS 116
- ПОЛИЕВСКИЙ С.А., БЕЛИЧЕНКО О.И., ЦОЙ Е.В., МАРКАРЯН В.С.**
 ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ-СПОРТСМЕНОВ В ДИНАМИКЕ УЧЕБНО-ТРЕНИРОВОЧНОГО ДНЯ
POLIEVSKY S.A., BELICHENKO O.I., TSOI E.V., MARKARYAN V.S.
 FUNCTIONAL STATE OF STUDENT-ATHLETES IN THE DYNAMICS OF THE TRAINING DAY 120
- ИВАНОВА Е.Е., КУДАЕВА Э.Ф.**
 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ЭКВИВАЛЕНТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОЩЕЙ КИШКИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЕДНЕННОГО УРАНА
IVANOVA E.E., KUDAEVA E.F.
 PROGNOSTIC ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF HISTOENZYMOLOGICAL PARAMETERS OF THE JEJUNUM MUCOSA AFTER A SINGLE EXPOSURE TO DEPLETED URANIUM 127
- МИРОШНИКОВ А.Б., ФОРМЕНОВ А.Д., СМОЛЕНСКИЙ А.В.**
 СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГИДРАТАХ УГЛЕРОДА: ИНТЕГРАТИВНЫЙ ОБЗОР
MIROSHNIKOV A.B., FORMENOV A.D., SMOLENSKY A.V.
 MODERN CONCEPT OF CARBON HYDRATES: INTEGRATIVE REVIEW 134
- БЕЛОЩЕНКО Д.В., ЩИПИЦИН К.П., НУВАЛЬЦЕВА Я.Н., ПОРОСИНИН О.И.**
 ОЦЕНКА ХАОТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ ТРЕМОРА ЮНОШЕЙ БАСКЕТБОЛИСТОВ В УСЛОВИЯХ СТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ
BELOSHCHENKO D.V., SHCHIPITSIN K.P., NUVALTSEVA YA.N., POROSININ O.I.
 ASSESSMENT OF THE CHAOTIC DYNAMICS OF THE TREMOR PARAMETERS IN YOUNG BASKETBALL PLAYERS UNDER STATIC LOAD CONDITIONS 145
- ВОРОНЦОВА З.А., КУДАЕВА Э.Ф., ИВАНОВА Е.Е., СЕЛЯВИН С.С.**
 ИНДУЦИБЕЛЬНОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ОРГАНОВ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КИШЕЧНО-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ИНКОРПОРИРОВАНИЯ ОБЕДНЕННОГО УРАНА
VORONTSOVA Z.A., KUDAEVA E.F., IVANOVA E.E., SELYAVIN S.S.
 INDUCIBILITY OF INTERACTIONS OF ORGANS OF THE INTESTINAL SYSTEM AND INTESTINAL-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE AFTER INCORPORATION OF DEPLETED URANIUM 150
- НЕСМЕЯНОВ А.А., ЕСЬКОВ В.В.**
 ИННОВАЦИОННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИГРЫ «ПИТЕРБАСКЕТ» (краткое сообщение)
NESMEYANOV A.A., ESKOV V.V.
 INNOVATIVE MEDICAL SUPPORT OF THE GAME «PITERBASKET» (short report) 157

О СОВРЕМЕННЫХ ВИДАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(обзор литературы)

Д.А. МАКСИМОВ, А.Н. СЕРГЕЕВ, А.М. МОРОЗОВ, О.В. ПЕЛЬТИХИНА, Ю.Е. МИНАКОВА

ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – провести сравнительный анализ хирургических методов лечения рака молочной железы, применяемых в современной практике. *Материалы и методы исследования.* Был проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной лечению рака молочной железы. Учитывались публикации не старше 7 лет, опубликованные в специализированных медицинских журналах и руководствах. *Результаты и их обсуждение.* Основными принципами хирургического лечения являются полное удаление опухолевых клеток и максимально возможное сохранение органа. Соблюдение подобного баланса порой бывает весьма затруднительно. Так, при начальных стадиях рака молочной железы и относительно небольшом размере опухоли применяют туморэктомию – локальное хирургическое иссечение опухоли, или квадрантэктомию — удаление вместе с опухолью и прилегающей нормальной ткани молочной железы как минимум в пределах 2-3 см от опухолевого узла, не менее, иначе повышается риск рецидива. Подобный подход позволяет сохранить большую часть органа и добиться минимального косметического влияния, при этом снизив вероятность рецидивов, которая сопоставима с результатами мастэктомии – в среднем 2,6% в течение 6 лет наблюдения. Недостатком радикальных операций является нарушение функций верхней конечности вследствие удаления грудных мышц. Более 60% пациенток, перенесших радикальную мастэктомию, столкнулись с подобными нарушениями. Радикальная мастэктомия остается востребованной операцией, но это скорее обусловлено традиционным, исторически сложившимся взглядом пациентов (а в ряде случаев и онкологов), на данный вид оперативного вмешательства как на более радикальный метод лечения. При массивном распространении опухолевого процесса это действительно так, однако на ранних стадиях подобный объем вмешательства будет чрезмерным. Тем не менее, согласно современным тенденциям, планирование и проведение мастэктомии должно сопровождаться одномоментной или отсроченной реконструкцией молочной железы. С целью улучшения качества жизни и максимального сохранения функциональности, применяют функционально-щадящие и онкопластические операции. **Заключение.** В современной хирургии существует множество вариантов проведения хирургического лечения рака молочной железы. Варьируется не только доступ и объем вмешательства, но и возможность реконструктивных операций. На данный момент прослеживается тенденция к максимальному сохранению органа при удалении опухолевых тканей. Отмечается тенденция к одномоментной реконструктивной операции. Особо следует отметить преимущества онкопластических операций с сохранением сосково-ареолярного комплекса, как эффективного метода лечения с оптимальным косметическим эффектом. Однако выбор тактики в первую очередь зависит от стадии онкологического процесса и преморбидного фона пациентки или пациента, и лишь во вторую очередь косметическим эффектом и личными предпочтениями больного. Возможно применение мастэктомии в качестве паллиативной помощи, снижающей интоксикацию и болевой синдром. Важно отметить, что комплексный подход к терапии рака молочной железы наиболее эффективен. Помимо медицинской помощи, пациенты нуждаются в психологической поддержке.

Ключевые слова: онкология, рак молочной железы, мастэктомия.

ABOUT MODERN TYPES OF SURGICAL TREATMENT FOR BREAST CANCER
(literature review)

D.A. MAKSIMOV, A.N. SERGEEV, A.M. MOROZOV, O.V. PELTIKHINA, YU.E. MINAKOVA

Tver State Medical University, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100, Russia

Abstract. *The research purpose* was to conduct a comparative analysis of surgical methods for the treatment of breast cancer in modern practice. *Materials and research methods:* a review of modern Russian and foreign, mainly English-speaking, literature on the treatment of breast cancer was carried out. We took into account publications not older than 7 years, published in specialized medical journals and guidelines. *Results and its discussion.* The main principles of surgical treatment are the complete removal of tumor cells and the maximum possible preservation of the organ. Maintaining this balance is sometimes difficult. So, at the initial stages of breast cancer and a relatively small tumor size, tumorectomy is used as a local surgical excision of the tumor,

or quadrantectomy. This is the removal of the tumor together with the adjacent normal breast tissue at least within 2-3 cm from the tumor node, no less, otherwise the risk of recurrence increases. This approach allows to preserve most of the organ and to achieve minimal cosmetic impact. At the same time, it reduces the likelihood of recurrence, which is comparable to the results of mastectomy - an average of 2.6% over 6 years of follow-up. The disadvantage of radical operations is dysfunction of the upper limb due to the removal of the pectoral muscles. More than 60% of patients who underwent radical mastectomy experienced similar disorders. Radical mastectomy remains a demanded operation, but this is more likely due to the traditional, historically formed view of patients (and in some cases, oncologists) that this type of surgical intervention is a more radical method of treatment. With a massive spread of the tumor process, this is indeed the case, but in the early stages, such a volume of intervention will be excessive. Nevertheless, according to current trends, planning and performing mastectomy should be accompanied by immediate or delayed breast reconstruction. In order to improve the quality of life and maximize the preservation of functionality, functionally sparing and oncoplastic surgeries are used. **Conclusion.** In modern surgery, there are many options for the surgical treatment of breast cancer. Not only access and volume of intervention vary, but also the possibility of reconstructive operations. At the moment, there is a tendency towards the maximum preservation of the organ during the removal of tumor tissues. There is a tendency towards simultaneous reconstructive surgery. It should be especially noted the advantages of oncoplastic operations with the preservation of the nipple-areola complex, as an effective method of treatment with an optimal cosmetic effect. However, the choice of tactics primarily depends on the stage of the oncological process and the premorbid background of the patient or patient, and only secondarily on the cosmetic effect and personal preferences of the patient. It is possible to use mastectomy as a palliative care that reduces intoxication and pain. It is important to note that a comprehensive approach to breast cancer therapy is most effective. In addition to medical care, patients need psychological support.

Keywords: oncology, breast cancer, mastectomy.

Актуальность. *Рак молочной железы (РМЖ)* – гетерогенное заболевание, патогенез которого обусловлен комплексным взаимодействием генетических, гормональных, метаболических, экзогенных и других факторов [12]. Кроме того, РМЖ — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин [21]. Данное заболевание известно с давних времен, однако всеобщее признание РМЖ как мировой проблемы произошло только в 1993 году, когда Всемирная Организация Здравоохранения объявила октябрь месяцем борьбы с РМЖ, а дату 15 октября – Всемирным днем борьбы с раком груди. В современном мире символом дня борьбы с РМЖ стала розовая лента. Несмотря на предпринимаемые меры, заболеваемость РМЖ остается на высоком уровне, так в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РМЖ занимает третье место после опухолей легких и кожи, а, если рассматривать только женское население нашей страны, то первое [15].

Наиболее часто РМЖ выявляют у женщин. Отчасти это связано с особенностями гормональной регуляции и онтогенетическими моментами, такими как беременность и роды, особенности менструального цикла. Пик заболеваемости РМЖ приходится на период постменопаузы и составляет до 75% всех случаев. У женщин младше 35 лет заболеваемость значительно ниже – менее 5% всех случаев. Риск развития РМЖ в возрасте после 65 лет в 5,8 раз выше, чем до 65 лет, и в 150 раз выше, чем в возрасте до 30 лет. Однако в молодом возрасте развитие РМЖ все же возможно [7].

РМЖ у мужчин является редким заболеванием, составляющим менее 1% от числа всех опухолей молочной железы [9]. Редкость данного заболевания у мужчин обуславливает немалое количество врачебных ошибок при его диагностике и лечении, так как из-за редкой встречаемости у врачей отсутствует настороженность к данному заболеванию у мужчин. Кроме того, маммография не входит в профилактические осмотры у мужчин, следовательно, снижается вероятность обнаружения опухоли на ранних стадиях болезни. Заболеваемость РМЖ у мужчин синхронно варьируется с «женским» РМЖ в различных странах, что косвенно свидетельствует об общности причин возникновения заболевания у мужчин и у женщин [13]. Интерес к РМЖ у мужчин возрастает из-за увеличения распространения этого заболевания [18]. По данным Берлинского университета Роберта Коха, в Германии ежегодно диагностируют 400 случаев РМЖ у мужчин. В настоящее время в МНИОИ им. П.А. Герцена при РМЖ у мужчин, независимо от стадии заболевания, выполняют хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц [15].

РМЖ – заболевание, влияющее на продолжительность жизни и её качество. В последние годы удается добиться более высокой пятилетней выживаемости у пациенток, за счёт комбинированных методов лечения. Распространение РМЖ оказывает негативное влияние на выживаемость – в большей степени при поражении внутренних органов брюшной и грудной полостей. В настоящее время средняя продолжительность жизни пациентки с диагностированным распространением РМЖ составляет 22 месяца, при изолированном поражении костной системы – 26 месяцев, а при комбинированном поражении как костей, так висцеральных органов – 21 месяц, и только 18 месяцев – при висцеральном поражении. Висцеральные метастазы считаются более негативным признаком для прогноза заболевания, однако костные

метастазы значительно снижают качество жизни пациентов за счет крайне интенсивного болевого синдрома [23].

Конечно же, костные и висцеральные метастазы могут появиться при любой локализации опухоли, однако РМЖ в данном случае имеет свою специфику – костные метастазы развиваются значительно чаще висцеральных. Тактика ведения больных РМЖ с метастазами в кости сосредоточена главным образом на лечении боли, профилактике новых костных метастазов и поддержании качества жизни [21]. Однако, в таком случае не обойтись без лучевой терапии [19]. Ввиду сложности устранения костных метастазов, помимо хирургического лечения следует сочетать с системной терапией, в том числе химиотерапией [24].

Хирургический метод лечения РМЖ один из наиболее эффективных. По данным НИИ Онкологии им Н.Н. Петрова и СЗГМУ им. И.И. Мечникова, хирургическое удаление первичной опухоли при впервые выявленном диссеминированном РМЖ повышает среднюю продолжительность жизни до 38 месяцев. Трехлетняя общая выживаемость увеличивается с 49% до 71%, а пятилетняя – с 18% до 47%. 9% больных диссеминированным РМЖ, подвергшихся мастэктомии, живут 10 лет и более. Относительный риск смерти при наличии отдаленных метастазов после удаления первичной опухоли уменьшается почти втрое [2].

По данным исследования, проведенного на базе НИИ им. Герцена, хирургическое удаление первичного очага в молочной железе значительно улучшает прогноз течения генерализованного РМЖ. У прооперированных пациентов 3-х и 5-летняя выживаемость увеличилась на 36 и 29% соответственно, а продолжительность жизни — на 18 месяцев, по сравнению с больными, получавшими только консервативное лечение. Однако при выборке исключались больные с наличием множественных метастазов. Помимо лечебной функции, хирургическое вмешательство может иметь паллиативный характер. Удаление первичной опухоли улучшает качество жизни больных с неблагоприятными факторами течения заболевания (изъязвление, распад, кровотечение), что приводит к снижению интоксикации и создает возможность для проведения специального лечения [14].

Цель исследования – провести сравнительный анализ хирургических методов лечения рака молочной железы, применяемых в современной практике.

Материалы и методы исследования. Был проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной лечению рака молочной железы. Учитывались публикации не старше 7 лет, опубликованные в специализированных медицинских журналах и руководствах.

Результаты и их обсуждение. Основными принципами хирургического лечения являются полное удаление опухолевых клеток и максимально возможное сохранение органа. Соблюдение подобного баланса порой бывает весьма затруднительно. Так, при начальных стадиях РМЖ и относительно небольшом размере опухоли применяют *туморэктомию* – локальное хирургическое иссечение опухоли, или *квадрантэктомию* – удаление вместе с опухолью и прилегающей нормальной ткани молочной железы как минимум в пределах 2-3 см от опухолевого узла, не менее, иначе повышается риск рецидива. Подобный подход позволяет сохранить большую часть органа и добиться минимального косметического дефекта, при этом снизить вероятность рецидивов, что сопоставимо с результатами мастэктомии – в среднем 2,6% в течение 6 лет наблюдения [3].

Радикальная мастэктомия по Холстеду – удаление поражённой молочной железы вместе с большой и малой грудными мышцами и их фасциями, подключичной, подмышечной и подлопаточной жировой клетчаткой с лимфатическими узлами. Данная операция одна из самых исторически ранних хирургических методов лечения РМЖ. Такой тип операции наиболее радикален, позволяет удалить все опухолевые ткани, но оставляет серьезный визуальный дефект. Выполняют мастэктомию по Холстеду только при опухолевой инфильтрации большой грудной мышцы, в иных случаях проводят более органосохраняющие операции [6].

При данном методе в настоящее время применяется комбинация с реконструктивными операциями, так называемые *онкопластические операции* [1]. При этом эффект от реконструктивно-пластических операций с использованием ацеллюлярного дермального матрикса и нижнего дезэпителизованного лоскута не имеет значимых различий. Подобный подход позволяет минимизировать негативный косметический эффект при полноценном удалении опухоли и восстановить визуальное состояние органа. Помимо этого, используют и отсроченные реконструктивные операции [24].

Расширенная подмышечно-грудная радикальная мастэктомия предусматривает одномоментное удаление молочной железы вместе с грудными мышцами или без них, подключично-подлопаточной и подмышечной жировой клетчаткой, а также с парастеральными лимфатическими узлами и внутренними грудными сосудами, для удаления которых необходима резекция двух-трех рёберных хрящей по парастеральной линии. Показанием к данной операции является рак, расположенный во внутренних и центральном отделах молочной железы при I, IIА, IIВ стадиях. Выявление во время мастэктомии множественных подмышечных метастазов делает иссечение парастеральных лимфатических узлов нецелесообразным, так как это не влияет на прогноз заболевания. В настоящее время разработана значительно менее

травматичная методика видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии. Это более современный и щадящий метод высокотехнологичной медицинской помощи, требующий от хирурга эндоскопических навыков [6].

Сверхрадикальная расширенная мастэктомия предусматривает удаление не только парастерального коллектора, но и лимфатических узлов и клетчатки надключичной области и переднего средостения. Результативность данной операции дискуссионна, имеются противоречивые данные. В подавляющем большинстве случаев сверхрадикальная расширенная мастэктомия не повышает выживаемость больных и, как следствие, не применяется. Однако до сих пор встречаются упоминания о выполненных операциях по данному методу в отечественной литературе [8].

Мастэктомия с подмышечной лимфаденэктомией может быть как радикальным методом хирургического лечения, так и паллиативным оперативным вмешательством. Показанием к такой операции являются начальные (I-IIA) стадии заболевания при локализации опухоли в наружных квадрантах молочной железы, особенно у пожилых ослабленных больных с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями [6].

Недостатком радикальных операций является нарушение функций верхней конечности вследствие удаления грудных мышц. Более 60% пациентов, перенесших радикальную мастэктомию, столкнулись с подобными нарушениями. Радикальная мастэктомия остаётся востребованной операцией, но это скорее обусловлено традиционным, исторически сложившимся взглядом пациентов (а в ряде случаев и онкологов), на данный вид оперативного вмешательства как на более радикальный метод лечения. При массивном распространении опухолевого процесса это действительно так, однако на ранних стадиях подобный объём вмешательства будет чрезмерным. Тем не менее, согласно современным тенденциям, планирование и проведение мастэктомии должно сопровождаться одномоментной или отсроченной реконструкцией молочной железы [1]. С целью улучшения качества жизни и максимального сохранения функциональности, применяют функционально-щадящие и онкопластические операции [11].

Модифицированная радикальная мастэктомия по Пэйти-Дайсону отличается от мастэктомии Холстеда сохранением большой грудной мышцы. Данная операция была предложена Д. Пэйти и У. Дайсоном в 1948 г. Согласно накопленным за длительное время применения этой техники хирургического лечения данным, отдаленные результаты сопоставимы с результатами Холстеда [10]. Поэтому, в случае отсутствия прорастания опухоли в грудные мышцы, такая техника более предпочтительна. Также существует вариация данной операции с сохранением обеих грудных мышц – *мастэктомия по Маддену* [17]. Обоснованием для оставления грудных мышц явилась редкость наблюдений прорастания их опухолью. При оставлении мышц мастэктомия протекает менее травматично и с меньшей кровопотерей, наблюдается более скорое заживание послеоперационной раны. Сохранение мышц приводит к лучшему косметическому результату и положительно сказывается на сохранении функции верхней конечности. Показанием для них являются не только начальные, но и местнораспространённые стадии заболевания при условии отсутствия инфильтрации опухолью грудных мышц [6, 11].

Простая мастэктомия — удаление молочной железы с фасцией большой грудной мышцы с онкологических позиций не может быть отнесена к радикальному онкологическому вмешательству. Показаниями к такой операции являются распадающаяся опухоль, преклонный возраст больной, тяжёлые сопутствующие заболевания. При столь обширном вмешательстве все же возможна реконструктивная операция с применением имплантов [6].

Секторальная резекция молочной железы как самостоятельный метод лечения при раке молочной железы не имеет обоснования к выполнению. Она возможна при одиночных очагах неинвазивного (*in situ*) рака, а также в комбинации с другими нехирургическими методами лечения, такими как химио- и лучевая терапия [6, 13].

Радикальная мастэктомия позволяет удалить первичную опухоль, но значительно затрудняет реконструкцию молочной железы, по причине формирования значительного дефицита кожи, мягких тканей. При отсутствии их резервов, созданием объёма, формы железы, сосково-ареолярного комплекса и переходной складки, обеспечение симметрии молочных желез весьма затруднительно. Данную проблему решает проведение *подкожной мастэктомии*: при сохранении высокого уровня радикализма хирургического лечения, создаются оптимальные условия для первичной реконструкции молочной железы, что позволяет эффективно решить лечебную задачу и дать хороший косметический результат. Показаниями к проведению такой операции являются средний или малый размер молочной железы, мультицентрический рост, обширные участки микрокальцинатов на маммограмме, что может быть признаком широкого распространения карциномы *in situ*, неблагоприятное соотношение размера опухоли и молочной железы [3, 6].

В современности предпочтение отдается *онкопластическим операциям*, при которых одномоментно проводится и резекция в необходимом объёме, и реконструктивная операция. Данный подход зарекомендовал себя как действенный метод лечения онколога, в то же время дающий наиболее оптимальный косметический результат. При этом частота рецидивов сопоставима с классическими мастэктомиями, а

качество жизни пациенток выше, чем после радикальных операций без реконструктивного вмешательства [4].

Субтотальная радикальная резекция молочной железы, при которой удаляют от 75% до 90% ткани молочной железы с опухолью, жировой клетчаткой и лимфатическими узлами подмышечной, подлопаточной, подключичной областей, с сохранением обеих грудных мышц, сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки и части молочной железы дает хороший лечебный эффект, а также позволяет выполнить полноценную реконструкцию. Особенно положительно сказывается сохранение сосково-ареолярного комплекса, так как его искусственное воссоздание весьма затруднительно и малоэффективно [6].

Подкожная радикальная мастэктомия с удалением сосково-ареолярного комплекса или без него – производят удаление всей железистой ткани молочной железы в едином блоке с жировой клетчаткой и лимфатическими узлами подмышечной, подлопаточной, подключичной областей. По данным ретроспективных исследований, такой тип операции позволяет минимизировать как риск рецидивов онкологического заболевания, так и негативный эффект операции на психическое состояние больной. Отмечается, что при возможности, необходимо сохранять сосково-ареолярный комплекс, так как восстановить его при помощи пластической хирургии крайне затруднительно, что, при данном виде оперативного вмешательства, чаще всего возможно [5, 11].

Контроль эффективности хирургического метода лечения производится в динамике, при помощи лучевых и лабораторных методов исследования, в том числе онкомаркеров. Пациенты, перенесшие хирургическое лечение РМЖ обязательно подлежат наблюдению онколога [25].

Немаловажной является психологическая помощь. При РМЖ, особенно после оперативного вмешательства, крайне необходима поддержка психолога или психотерапевта, так как хирургическое лечение рака молочной железы сопряжено с отрицательным эмоциональным эффектом и возможной дисморфофобией. Особое значение может иметь групповая терапия, семейная и дружеская поддержка. Положительный эффект будет иметь и знакомство с пациентами, успешно прошедшими схожее хирургическое лечение [16].

Заключение. В современной хирургии существует множество вариантов проведения хирургического лечения рака молочной железы. Варьируется не только доступ и объем вмешательства, но и возможность реконструктивных операций. На данный момент прослеживается тенденция к максимальному сохранению органа при удалении опухолевых тканей. Отмечается тенденция к одномоментной реконструктивной операции. Особо следует отметить преимущества онкопластических операций с сохранением сосково-ареолярного комплекса, как эффективного метода лечения с оптимальным косметическим эффектом. Однако выбор тактики в первую очередь зависит от стадии онкологического процесса и преморбидного фона пациентки или пациента, и лишь во вторую очередь косметическим эффектом и личными предпочтениями больного. Возможно применение мастэктомии в качестве паллиативной помощи, снижающей интоксикацию и болевой синдром. Важно отметить, что комплексный подход к терапии РМЖ наиболее эффективен. Помимо медицинской помощи, пациенты нуждаются в психологической поддержке.

Литература

1. Бит-Сава Е.М., Егоренков В.В., Дамения А.О., Мельникова О.А., Ахмедов Р.М., Моногарова М.А., Анчабадзе М.Г., Моисеенко В.М. Новые подходы в хирургии рака молочной железы // Практическая онкология. 2017. Т.18, №3. С. 232–245.
2. Божок А.А., Топузов Э.Э., Семиглазов В.Ф., Климов Н.А., Касянова М.Н., Овсяников А.А. Эффективность хирургического лечения при метастатическом раке молочной железы // Уральский Медицинский Журнал. 2014. Т.11, №2 (116). С. 41–47.
3. Волченко А.А., Чиссов В.И., Зикиряходжаев А.Д. Выбор реконструктивно-пластических операций при комплексном лечении больных раком молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2014. Т.2, №1. С. 3–9.
4. Воротников И.К., Летягин В.П., Высоцкая И.В., Сельчук В.Ю., Буров Д.А., Павлов А.В. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции "искоренения" к эстетической хирургии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. №2. С. 42.
5. Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы // Research'n Practical Medicine Journal. 2019. №1. С. 33–40.
6. Каприн А.Д. Рак молочной железы / Под ред. Каприна А.Д., Рожковой Н.И. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 456 с.
7. Мавлянова С.Ш., Касимова Д.А. Распространённость и факторы риска рака молочной железы // Young Scientists' And Mentors' Non-Standard Congress International scientific-practical congress of pedagogues, psychologists and medics. European Association of pedagogues and psychologists "Science", 2017 С. 166–170.

8. Мазаева Б.А., Кукушкина Л.Б., Стойко Ю.М. Реконструктивно-пластическое закрытие обширного дефекта грудной клетки после радикальной мастэктомии справа по поводу рака правой молочной железы T4N2M1 // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2017. №1. С. 111–112.
9. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика. Руководство для врачей. Часть II. СПб., 2011. 248 с.
10. Невожай В.И., Апанасевич В.И. Хирургическое лечение рака молочной железы: история и современные тренды // ТМЖ. 2016. №4 (66). С. 11–13.
11. Рассказова Е.А. Современные принципы лечения рака молочной железы // Врач. 2017. №5. С. 5–8.
12. Рожкова Н.И. 100 страниц о многоликости рака молочной железы: руководство для врачей / Под ред. Рожковой Н.И., Каприна А.Д. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 128 с.
13. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. М.: СИМК, 2014. 341 с.
14. Сухотко А.С., Зикиряходжаев А.Д., Болотина Л.В., Сидоров Д.Б., Тыщенко Е.В. Хирургический этап лечения в комплексной терапии у больных генерализованным раком молочной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014. Т.2, №1. С. 24–29.
15. Тыщенко Е.В., Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Рак молочной железы у мужчин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014. Т.2, №1. С. 19–23.
16. Цветанова К.Т. Эмоциональные проблемы у женщин с раком молочной железы после разных методов лечения // Sciences Of Europe. 2017. №12-2. С. 111–115.
17. Юлдашев Ж.А., Каримова М.Н., Абдухалилов М.М., Асатулаев А.Ф. Клинико-морфологические особенности течения мультицентрического рака молочной железы // Достижения науки и образования. 2020. №2 (56). С. 93–95.
18. Foerster R., Eisele C., Bruckner T. Bone density as a marker for local response to radiotherapy of spinal bone metastases in women with breast cancer: a retrospective analysis // Radiat. Oncol. 2015. № 7. P. 62.
19. Giordano S.H., Cohen D.S., Buzdar A.U. Breast carcinoma in men: a population-based study // Cancer. 2004. №101. P. 51–57.
20. Heidi H.H., Ronnie N.M., Brian D.W., Samuel F.F., Jill C.S., Lino F.M., Stanislaw P.S. Acellular Dermal Matrix Versus Inferior Deepithelialized Flap Breast Reconstruction: Equivalent Outcomes, with Increased Cost // Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017. №5(6). P. 1382. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001382.
21. Hernandez R.K., Adhia A., Wade S.W. Prevalence of bone metastases and bone-targeting agent use among solid tumor patients in the United States // Clin. Epidemiol. 2015. Vol. 17, №7. P. 335–345.
22. Jemal A. Atlas of cancer. Second edition / Editor Jemal A., Vineis P., Bray F., Torre L., Furman D. Atlanta, GA: American cancer society, 2020. URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>.
23. Nijenhuis M.V., Rutgers E.J. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer // Breast. 2015. №21. P. 161–167.
24. Rhu J., Lee S.K., Kil W.H., Lee J.E. Surgery of primary tumour has survival benefit in metastatic breast cancer with single-organ metastasis, especially bone // ANZ J Surg. 2015. Vol. 85(4). P. 240–244.
25. Shliakhtunou YA.A. Clinical importance of expression of birc5 and her2-neu genes in circulating tumor cells as markers of minimum residual disease in surgical treatment of breast cancer // Novosti Khirurgii 2018. Vol. 26, №4. P. 457–464.

References

1. Bit-Sava EM, Egorenkov VV, Damenia AO, Mel'nikova OA, Ahmedov RM, Monogarova MA, Anchabadze MG, Moiseenko VM. Novye podhody v hirurgii raka molochnoj zhelezy [New approaches in breast cancer surgery]. Prakticheskaya onkologiya. 2017;18(3):232-45. Russian.
2. Bozhok AA, Topuzov EE, Semiglavov VF, Klimov NA, Kasyanova MN, Ovsyanikov AA. Effektivnost' hirurgicheskogo lecheniya pri metastaticheskom rake molochnoj zhelezy [Efficiency of surgical treatment in metastatic breast cancer]. Ural'skij Medicinskij ZHurnal. 2014;11(116):41-7. Russian.
3. Volchenko AA, CHissov VI, Zikiryahodzhaev AD. Vybor rekonstruktivno-plasticheskikh operacij pri kompleksnom lechenii bol'nyh rakom molochnoj zhelezy [The choice of reconstructive plastic surgery in the complex treatment of patients with breast cancer]. Onkologiya. ZHurnal im. P.A. Gercena. 2014;2(1):3-9. Russian.
4. Vorotnikov IK, Letyagin VP, Vysokaya IV, Sel'chuk VYU, Burov DA, Pavlov AV. Hirurgicheskoe lechenie raka molochnoj zhelezy: ot koncepcii "iskoreneniya" k esteticheskoy hirurgii [Surgical treatment of breast cancer: from the concept of eradication to aesthetic surgery]. Opuholi zhenskoy reproduktivnoj sistemy. 2018;2:42. Russian.
5. Zikiryahodzhaev AD, Rasskazova EA, Tukmakov AYU, SHirokih IM. Recidivy posle radikal'nyh podkozhnyh/kozhesohrannyh mastektomij s odnomomentnoj rekonstrukciej pri rake molochnoj zhelezy [Relapses after radical subcutaneous/skin-sparing mastectomy with simultaneous reconstruction in breast cancer]. Research'n Practical Medicine Journal. 2019;1:33-40. Russian.

6. Kaprin AD. Rak molochnoj zhelezy [Breast Cancer]. Pod red. Kaprina AD, Rozhkovej NI. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Russian.
7. Mavlyanova SSH, Kasimova DA. Rasprostranennost' i faktory riska raka molochnoj zhelezy [Prevalence and risk factors of breast cancer]. Young Scientists' And Mentors' Non-Standard Congress International scientific-practical congress of pedagogues, psychologists and medics. European Association of pedagogues and psychologists "Science"; 2017. Russian.
8. Mazaeva BA, Kukushkina LB, Stojko YUM. Rekonstruktivno-plasticheskoe zakrytie obshirnogo defekta grudnoj kletki posle radikal'noj mastektomii sprava po povodu raka pravoy molochnoj zhelezy T4N2M1 [Reconstructive treatment of extensive defect of the breast after radical mastectomy in a patient with breast cancer T4N2M1]. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. NI. Pirogova. 2017;1:111-2. Russian.
9. Merabishvili VM. Onkologicheskaya statistika. Rukovodstvo dlya vrachej [Oncological statistics. A guide for physicians]. CHast' II. Sankt-Peterburg; 2011. Russian.
10. Nevozhaj VI, Apanasevich VI. Hirurgicheskoe lechenie raka molochnoj zhelezy: istoriya i sovremennye trendy [Surgical treatment of a breast cancer: history and trends]. TMZH. 2016;4(66):11-3. Russian.
11. Rasskazova EA. Sovremennye principy lecheniya raka molochnoj zhelezy [Modern principles of treatment of breast cancer]. Vrach. 2017;5:5-8. Russian.
12. Rozhkova NI. 100 stranic o mnogolikosti raka molochnoj zhelezy: rukovodstvo dlya vrachej [100 pages on the diversity of breast cancer: a guide for doctors]. Pod red. Rozhkovej NI, Kaprina AD. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. Russian.
13. Semiglazov VF, Semiglazov VV. Rak molochnoj zhelezy. Biologiya, mestnoe i sistemnoe lechenie [Breast cancer. Biology, local and systemic treatment]. Moscow: SIMK; 2014. Russian.
14. Suhot'ko AS, Zikiryahodzhaev AD, Bolotina LV, Sidorov DB, Tyshchenko EV. Hirurgicheskij etap lecheniya v kompleksnoj terapii u bol'nyh generalizovannym rakom molochnoj zhelezy [Surgical resection of the primary tumor in combination treatment of patients with stage iv breast cancer]. Onkologiya. ZHurnal im. PA. Gercena 2014;2(1):24-9. Russian.
15. Tyshchenko EV, Pak DD, Rasskazova EA. Rak molochnoj zhelezy u muzhchin [Breast cancer in men]. Onkologiya. ZHurnal im. PA. Gercena 2014;2(1):19-23. Russian.
16. Cvetanova KT. Emocional'nye problemy u zhenshchin s rakom molochnoj zhelezy posle raznykh metodov lecheniya [Emotional problems in women with breast cancer after different methods of treatment]. Sciences Of Europe 2017;12-2:111-5. Russian.
17. YUldashev ZHA, Karimova MN, Abduhalilov MM, Asatulaev AF. Kliniko-morfologicheskie osobennosti techeniya mul'ticentricheskogo raka molochnoj zhelezy [Clinical and morphological features of the course of multicentric breast cancer]. Dostizheniya nauki i obrazovaniya. 2020;2 (56):93-5. Russian.
18. Foerster R. Bone density as a marker for local response to radiotherapy of spinal bone metastases in women with breast cancer: a retrospective analysis. Radiat. Oncol. 2015;7:62.
19. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU. Breast carcinoma in men: a population-based study. Cancer 2004;101:51-7.
20. Heidi HH, Ronnie NM, Brian DW, Samuel FF, Jill CS, Lino FM, Stanislaw PS. Acellular Dermal Matrix Versus Inferior Deepithelialized Flap Breast Reconstruction: Equivalent Outcomes, with Increased Cost. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5(6):e1382. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001382;
21. Hernandez RK, Adhia A, Wade SW. Prevalence of bone metastases and bone-targeting agent use among solid tumor patients in the United States. Clin. Epidemiol. 2015;17(7):335-45.
22. Jemal A. Atlas of cancer. Second edition. Editor A Jemal, P Vineis, F Bray, L Torre, D Furman. Atlanta, GA: American cancer society, 2020. URL:<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>.
23. Nijenhuis MV, Rutgers EJ. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer. Breast. 2015;21:161-7.
24. Rhu J, Lee SK, Kil WH, Lee JE. Surgery of primary tumour has survival benefit in metastatic breast cancer with single-organ metastasis, especially bone. ANZ J Surg. 2015;85(4):240-4.
25. Shliakhtunou YA. A. Clinical importance of expression of birc5 and her2-neu genes in circulating tumor cells as markers of minimum residual disease in surgical treatment of breast cancer. Novosti Khirurgii. 2018;26(4):457-64.

Библиографическая ссылка:

Максимов Д.А., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Пельтихина О.В., Минакова Ю.Е. О современных видах хирургического лечения рака молочной железы (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-1.pdf> (дата обращения: 11.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-1*

Bibliographic reference:

Maksimov DA, Sergeev AN, Morozov AM, Peltikhina OV, Minakova YuE. O sovremennykh vidakh hirurgicheskogo lecheniya raka molochnoj zhelezy (obzor literatury) [About modern types of surgical treatment for breast cancer (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e -edition. 2021 [cited 2021 Jan 11];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

**ЛОКОРЕГИОНАЛЬНЫЕ УЗЛОВЫЕ ПРОЦЕССЫ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ
ОНКОПЛАСТИЧЕСКОЙ РАДИКАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ И РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ
ПРИ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛИ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ИЛИ МЕДИАЛЬНЫХ КВАДРАНТАХ**

Д.А. МАКСИМОВ^{*,**}, А.В. АСЕЕВ^{**}, А.Н. СЕРГЕЕВ^{**}, А.Д. ЗИКИРЯХОДЖАЕВ^{***}, А.М. МОРОЗОВ^{**}

^{*}ГБУЗ Тверской областной клинический онкологический диспансер,
ул. 15 лет Октября, д. 57/37, г. Тверь, 170008, Россия

^{**}ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия

^{***}МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России,
ул. Погодинская, д. 6, стр. 1, г. Москва, 119121, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценить ближайшие результаты хирургического лечения больных раком молочной железы в объеме онкопластической радикальной резекции в сравнении с радикальной мастэктомией при локализации опухоли в центральном и медиальных квадрантах. **Материалы и методы исследования.** Исследование проходило на базах ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» и МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России в период с 2017 по 2019 гг. в отделении патологии молочной железы. Исследование включало изучение результатов лечения 166 женщин, которым было проведено оперативное лечение в объеме онкопластической радикальной резекции в различных модификациях или радикальной мастэктомии по Маддену, по поводу рака молочной железы с I-II стадиями. Возраст составил от 30 до 89 лет. **Результаты и их обсуждение.** В рамках настоящего исследования наблюдение за пациентками обеих групп проходило в течение года после проведенного хирургического лечения. Женщины проходили комплексное обследование: клинический и биохимический анализы крови – 1 раз в 3 месяца, онкомаркеры ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфоузлов – 1 раз в 3 месяца, маммография и УЗИ органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки каждые 6 месяцев после оперативного лечения. при объективном исследовании в течение первого года после операции прогрессирования (местного и отдаленного) заболевания как при онкопластических радикальных резекции, так и при радикальной мастэктомии по Маддену – не было выявлено. Узловые процессы в зоне хирургического вмешательства представлены организованными лимфоцелами и олеогранулемами, причем после онкопластической радикальной резекции чаще наблюдали олеогранулемы, а после радикальной мастэктомии по Маддену – организованные лимфоцелы. **Выводы.** В течение первого года после выполнения как онкопластической радикальной резекции, так и радикальной мастэктомии при локализации опухоли молочной железы в центральных и медиальных отделах – местные рецидивы отсутствуют. У 5 пациенток (6,0%) после онкопластической радикальной резекции и у 7 (8,4%) после радикальной мастэктомии возникли узловые образования в зоне оперативного вмешательства (олеогранулемы и организованные лимфоцелы), развитие которых связано с фиброзно-склеротическими процессами после лучевого лечения и декомпенсации локальной гемодинамики, на фоне противоопухолевой лекарственной терапии. В группе онкопластических радикальных резекций преобладали олеогранулемы, сроки развития были 6-9 месяцев после операции. После радикальной мастэктомии преобладало организованные лимфоцелы, которое было непальпируемым, выявляли его при УЗИ в сроки 3-6 месяцев после операции. Выполнение онкопластической радикальной резекции улучшает качество жизни пациенток по сравнению с группой больных после радикальной мастэктомии, прежде всего по пункту удовлетворенности своим внешним видом после операции.

Ключевые слова: рак молочной железы, радикальная мастэктомия, онкопластическая резекция, радикальная резекция, хирургическое лечение, качество жизни.

**LOCOREGIONAL NODULAR PROCESSES AFTER ONCOPLASTIC RADICAL RESECTION AND
RADICAL MASTECTOMY IN TUMOR LOCALIZATION IN THE CENTRAL OR MEDIAL
SQUARES**

D.A. MAKSIMOV^{*,**}, A.V. ASEEV^{**}, A.N. SERGEEV^{**}, A.D. ZIKIRYAKHODZHAEV^{***},
A.M. MOROZOV^{**}

^{*} Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, 15 years of October Str., 57/37, Tver, 170008, Russia

^{**} Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Sovetskaya Str., 4, Tver, 170100, Russia

^{***} P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pogodinskaya Str., 6, b. 1, Moscow, 119121, Russia

Abstract. The research purpose was to evaluate the immediate results of surgical treatment of breast cancer in patients after oncoplastic radical resection in comparison with radical mastectomy with tumor localiza-

tion in the central and medial quadrants. **Materials and research methods.** This research was carried out at the bases of the Tver Regional Clinical Oncological Dispensary and *P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation* in the period from 2017 to 2019, in the departments of breast pathology. The research included the study of the treatment results of 166 women who underwent oncoplastic radical resection in various modifications or radical mastectomy according to Madden for breast cancer with stages I-II. The age ranged from 30 to 89 years. **Results and discussion:** in the framework of the present study, patients from both groups were observed for a year after the surgical treatment. Women underwent a comprehensive examination: clinical and biochemical blood tests - once every 3 months, tumor markers (Ca 15-3), ultrasound examination of the mammary glands and regional lymph nodes - once every 3 months, mammography and ultrasound of the abdominal organs, CT of the chest cells every 6 months after surgery. An objective study during the first year after the operation of progression (local and distant) of the disease, both with oncoplastic radical resection, and with radical mastectomy according to Madden - was not revealed. Nodal processes in the area of surgical intervention are represented by organized lymphocele and oleogranulomas. Oleogranulomas were more often observed after oncoplastic radical resection, and organized lymphocele was observed after radical Madden mastectomy. **Conclusions:** During the first year after both oncoplastic radical resection and radical mastectomy with localization of the breast tumor in the central and medial regions, local recurrences are absent. In 5 patients (6.0%) after radical oncoplastic resection and in 7 (8.4%) after radical mastectomy, nodular formations appeared in the surgical area (oleogranulomas and organized lymphocele), the development of which is associated with fibrosclerotic processes after radiation treatment and decompensation of local hemodynamics on the background of anticancer drug therapy. In the group of oncoplastic radical resections, oleogranulomas predominated. The development time was 6-9 months after the operation. After radical mastectomy, organized lymphocele, which was non-palpable, prevailed; it was detected by ultrasound within 3-6 months after surgery. Incoplastic radical resection improves the quality of life of patients in comparison with the group of patients after CME, primarily in terms of satisfaction with their appearance after surgery.

Keywords: breast cancer, radical mastectomy, oncoplastic resection, radical resection, surgical treatment, quality of life.

Введение. Злокачественные новообразования молочной железы – это медико-социальная проблема современного общества. В России *рак молочной железы* (РМЖ) в структуре онкопатологии у женщин занимает лидирующее место, что подтверждает диагностика 70569 новых случаев данного заболевания только в 2017 г. [5]. В структуре смертности от онкологических заболеваний среди женского населения России наибольший удельный вес также имеет рак молочной железы, составляя 17,0% [6]. Но, несмотря на это, можно отметить, что благодаря усовершенствованным способам диагностики, рак молочных желез все чаще диагностируют на ранних стадиях (I-II), что заметно улучшает прогноз выживаемости [7]. Чаще всего женщинам с подобным диагнозом проводят радикальное противоопухолевое лечение, это увеличивает прогнозы пятилетней выживаемости до 97%. [8]. Удаление молочной железы является калечащей операцией, ведет к утрате привлекательности, потере женственности и сексуальности, снижению самооценки, в связи с чем в течение последних десятилетий классическая мастэктомия начала уступать органосохраняющему лечению рака молочной железы в тех случаях, когда это не противоречит принципам онкологического радикализма и не приводит к ухудшению отдаленных результатов [9]. При этом, оценивая получаемые эстетические результаты при органосохраняющих операциях, таких как радикальная резекция, следует отметить проблему высокой доли деформаций молочной железы [10]. Однако благодаря интеграции элементов пластической хирургии в процесс восстановления формы молочной железы с соблюдением принципов онкологического радикализма при онкопластических техниках, выполнение онкопластической радикальной резекции является решением этой проблемы [1]. На сегодняшний день разработаны многочисленные методики онкопластической хирургии, которые объединяют принципы радикального онкологического хирургического лечения и пластической хирургии [2].

В свою очередь применение онкопластических операций на практике ограничено соотношением объема опухоли к объему молочной железы. Стоит отметить, что это возможно на начальных стадиях процесса, при небольших размерах новообразований или после неoadьювантной химиотерапии с получением высокой степени лечебного патоморфоза [3]. Согласно статистике рака молочной железы, вероятность местных рецидивов после радикальных мастэктомий достигает 22% рецидивы после органосохраняющих операций выявлены в 8% случаев [4]. Достижение удовлетворительного эстетического результата с соблюдением онкологического радикализма наиболее проблематично при центральных локализациях (ввиду потери соска) и медиальных локализациях (снижение подкожно-жирового слоя) опухоли, что делает изучение результатов лечения больных с центральной или медиальной локализацией опухоли в молочной железе достаточно актуальным.

Цель исследования – оценить ближайшие результаты хирургического лечения больных РМЖ в объеме онкопластической радикальной резекции в сравнении с радикальной мастэктомией при локализации опухоли в центральном и медиальных квадрантах.

Материалы и методы исследования. Исследование проходило на базах ГБУЗ «Тверской областной клинической онкологической диспансер» и МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России в период с 2017 по 2019 гг. в отделениях патологии молочной железы. Исследование включало изучение результатов лечения 166 женщин, которым было проведено оперативное лечение в объеме онкопластической радикальной резекции в различных модификациях или радикальная мастэктомия по Маддену, по поводу рака молочной железы с I - II стадиями. Возраст составил от 30 до 89 лет.

В основную группу вошли 83 женщины с диагнозом рак молочной железы I-II стадиями, которым было проведено хирургическое лечение в объеме онкопластической радикальной резекции в различных ее модификациях. В этой группе *средний возраст* (СВ) – 53,7+5,3 года, среди них;

I стадия (TNM) – 42 пациентки (50,5%), СВ – 53,6+4,9 года, среди них;

- люминальный A подтип ($n=27$ – 64,3%),
- люминальный B подтип ($n=11$ – 26,1%),
- базальноподобный (трижды негативный) ($n=2$ – 4,8%),
- HER2-позитивный ($n=2$ – 4,8%).

IIA стадия (TNM) – 31 пациентка (37,4%), СВ – 55,2+5,3 лет, среди них;

- люминальный A подтип ($n=10$ – 32,3%),
- люминальный B ($n=16$ – 51,6%),
- базальноподобный (трижды негативный) ($n=3$ – 9,7%).
- HER2-позитивный ($n=2$ – 6,4%).

IIIB стадия (TNM) – 10 пациентка (12,1%), СВ – 55,3+5,4 лет, среди них;

- люминальный A подтип ($n=3$ – 30%),
- люминальный B ($n=5$ – 50%),
- базальноподобный (трижды негативный) ($n=1$ – 10%).
- HER2-позитивный ($n=1$ – 10%).

Опухоль расположена в нижне-внутреннем квадранте – в 22 случаях, верхнее-внутреннем – 47, центральном – 12, на границе внутренних квадрантов – 2.

Онкопластические радикальные резекции (ОПР) выполнены во всех случаях. Модификация ОПР по *Hall-Findlay* применена в 15 случаях, из которых в 9 использована верхняя латеральная glandулярная ножка, в 6 – нижняя ножка. Вариант ОПР *T-invers* применен у 15 больных, в 8 случаях с использованием верхней glandулярной ножки, 7 – нижней. ОПР по типу *round-block* выполнена в 13 случаях, *Batwing* – 10, *S*-методика – 4, скользящим дермогlandулярным лоскутом с *Z* образным разрезом – 18, *Grisotti* – 7, *торакоэпигастральный лоскут* (ТЭЛ) использован в 1 случае. Среднее число койко-дней составило 21. Всем больным была рекомендована в послеоперационном периоде проведение лучевой терапии, лекарственного лечения в зависимости от стадии заболевания и иммуно-гистохимического подтипа опухоли.

В группу сравнения вошли 83 женщины с диагнозом рак молочной железы I-II стадиями, хирургическое лечение было выполнено в объеме радикальная мастэктомия по Маддену. В этой группе

СВ – 56,6+5,8 лет, среди них;

I стадия (TNM) – 40 пациенток (48,2%), СВ – 58,6+4,9 года;

- люминальный A подтип ($n=24$ – 60,0%),
- люминальный B подтип ($n=11$ – 27,5%),
- базальноподобный (трижды негативный) ($n=3$ – 7,5%),
- HER2-позитивный ($n=2$ – 5,0%).

IIA стадия (TNM) – 26 пациенток (31,3%), СВ – 55,2+5,5 лет, среди них;

- люминальный A подтип ($n=11$ – 42,3%),
- люминальный B подтип ($n=12$ – 46,2%),
- базальноподобный (трижды негативный) ($n=2$ – 7,7%),
- HER2-позитивный ($n=1$ – 3,8%).

IIIB стадия (TNM) – 17 пациентки (20,5%), СВ – 55,3+5,6 лет, среди них;

- люминальный A подтип ($n=4$ – 23,5%),
- люминальный B подтип ($n=10$ – 58,8%),
- базальноподобный (трижды негативный) ($n=2$ – 11,8%),
- HER2-позитивный ($n=1$ – 5,9%).

Опухоль локализована в нижне-внутреннем квадранте – в 14 случаях, верхне-внутреннем – 28, центральном – 36, на границе внутренних квадрантов – 4.

Результаты и их обсуждение. В рамках настоящего исследования наблюдение за пациентками обеих групп проходило в течение года после проведенного хирургического лечения. Женщины проходи-

ли комплексное обследование: клинический и биохимический анализы крови – 1 раз в 3 месяца, онкомаркеры (РЭА, Са 15-3) ультразвуковое исследование молочных желез и регионарных лимфоузлов – 1 раз в 3 месяца, маммография и УЗИ органов брюшной полости, КТ органов грудной клетки каждые 6 месяцев после оперативного лечения.

В период наблюдения после выполнения онкопластических радикальных резекций, у 3 пациенток (3,6% случаев) наблюдались краевые кожные некрозы и в одном случае (1,2%) краевые некрозы ареолы, при использовании формирования рубца по типу инвертированного «Т» на нижней glandулярной ножки.

Появление узловых образований в области п/о рубца и мягких тканей оставшейся ткани молочной железы диаметром более 2,0 см наблюдалось у 5 пациенток (6,0%) после онкопластических резекций через 6-9 месяцев после операции. Непальпируемые образования по результатам УЗИ в этот промежуток времени не были выявлены. Произведена тонкоигольная аспирационная пункция этих образований.

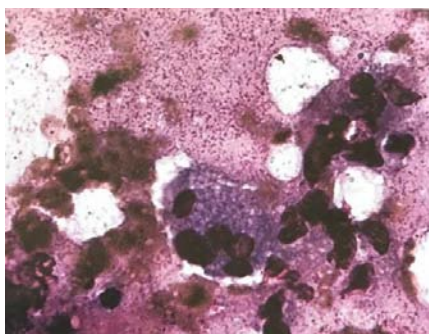


Рис. 1. Цитологическое исследование пациентки Б. Видны стромальные элементы, пенистые макрофаги, зернистые массы

По результатам цитологического исследования у 4 женщин были цитологические признаки олеогранулемы, у 1 – организовавшейся лимфоцеле (рис. 1). Ввиду сохранения сомнений о локальном рецидиве и бесперспективности консервативного лечения данных опухолей эти образования были удалены под местной анестезией: гистологическое исследование позволило подтвердить диагноз олеогранулемы (рис. 2), показало, что локорегионарные рецидивы заболевания после онкопластических резекций молочной железы при центральной и медиальной локализации опухоли отсутствуют. Мы связываем развитие вышеобозначенных образований с последствиями локальных трофических расстройств в виде фиброзно-склеротических процессов после лучевого лечения и декомпенсации локальной гемодинамики, компрометированной, но достаточной непосредственно после хирургического вмешательства. Отдельную роль играют гепатотоксические эффекты противоопухолевой лекарственной терапии. На основании УЗИ печени, молочных желез, исследования онкомаркеров – значимы, изменений не обнаружено.

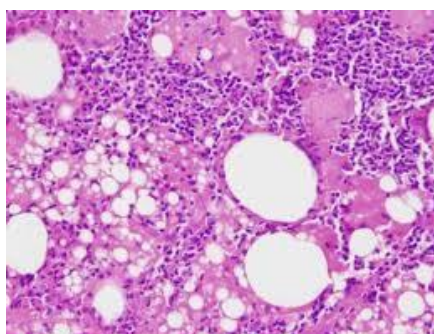


Рис. 2. Гистологический препарат пациентки Н. Жировой некроз, очаг хронического резорбтивного воспаления (гистологический препарат), × 400

В контрольной группе узловые образования в зоне послеоперационного рубца на грудной стенке выявлены у 7 (8,4%) пациенток в срок 3-6 месяцев после операции. Все они были не пальпируемые и обнаружены при УЗИ исследовании. Тактика по ведению была идентична основной группе. Проводили пункцию данных образований в условиях УЗИ-навигации, при цитологическом исследовании аспириатов оказалось, что у 6 (85,7%) было организовавшееся лимфоцеле, у 1 (14,3%) – олеогранулема.

Таким образом, при объективном исследовании в течение первого года после операции прогрессирования (местного и отдаленного) заболевания как при онкопластических радикальных резекции, так и

при радикальной мастэктомии по Маддену не было выявлено. Узловые процессы в зоне хирургического вмешательства представлены организовавшимися лимфоцелле и олеогранулемами, причем после онкопластической радикальной резекции чаще наблюдали олеогранулемы, а после радикальной мастэктомии по Маддену – организовавшееся лимфоцеле.

Также пациентам, через год после окончания комплексного лечения, был предложен опросник, состоящий из 10 вопросов:

1. Довольны ли Вы размером оперированной молочной железы?
2. Довольны ли Вы формой оперированной молочной железы?
3. Довольны ли Вы симметрией молочных желез?
4. Вы довольны результатом операции?
5. Изменились ли пропорции Вашего тела после операции?
6. Чувствуете ли Вы себя уверенно в одежде?
7. Чувствуете ли Вы себя уверенно без одежды?
8. Чувствуете ли Вы себя сексуально привлекательной?
9. Изменилась ли Ваша половая жизнь после операции?
10. Испытываете ли Вы тревогу по поводу изменения Вашего тела?

После обработки результатов, были получены следующие результаты. В основной группе 69 (83,1%) женщин остались довольны результатом операции, их физиологическое и психологическое состояние не изменилось, 10 (12,0%) остались недовольны результатами операции, 5 (4,9%) воздержались от ответа. В комментариях женщины отмечали, что их ответы относятся к форме/размеру оперированной молочной железы. В контрольной группе все женщины были не довольны фактом отсутствия молочной железы, но отмечали, что согласны с этим условием их излечения и спасения жизни.

Клинический пример:

Пациентка Б. 1959 г.р. *Диагноз: Рак правой молочной железы центральный квадрант* (инфильтрирующий протоковый рак, *G11 8500/32*), *pT2N0M0* IIa ст. *HER2*-позитивный 6 курсов химиотерапии + ТТ.

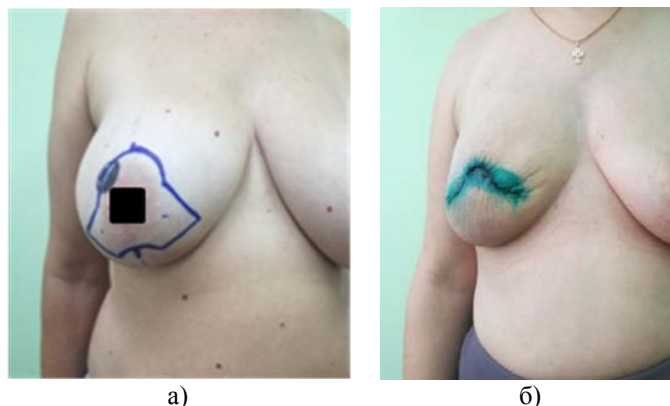


Рис. 3. Внешний вид пациентки Б. Предоперационная разметка (вид спереди) (а); онкопластическая радикальная резекция (*Batwing*), (б) месяц после операции

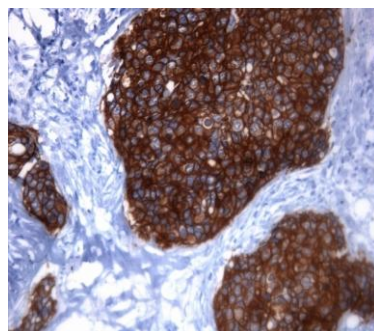


Рис. 4. Гистологический препарат пациентки Б. *HER2*-позитивный экспрессия *HER2/neu* положительная (+++), $\times 200$

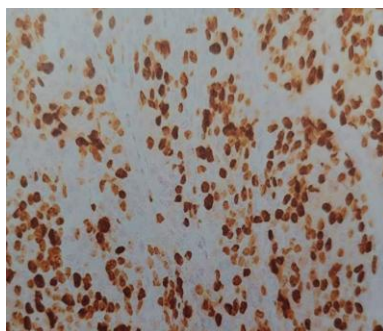


Рис. 5. Гистологический препарат пациентки Б. Люминальный В рак молочной железы экспрессия Ki 67 более чем в 14% опухолевых клеток, × 200

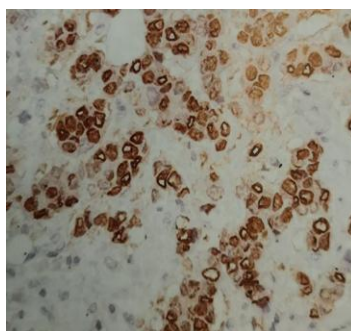


Рис. 6. Гистологический препарат пациентки Б. Люминальный В рак молочной железы положительная реакция с рецепторами прогестерона, × 400

Через 3 месяца после операции в зоне послеоперационного рубца пальпаторно определяется узловое образование 1,5 см в диаметре, при пункции – цитологическая картина может соответствовать олеогрануле, образование удалено под местной анестезией, гистологическое исследование – олеогранулема. При опросе через год после операции больная довольна эстетическими результатами операции

Выводы:

1. В течение первого года после выполнения как онкопластической радикальной резекции, так и радикальной мастэктомии при локализации опухоли молочной железы в центральных и медиальных отделах местные рецидивы отсутствуют.

2. У 5 пациенток (6,0%) после онкопластической радикальной резекции и у 7 (8,4%) после радикальной мастэктомии возникли узловые образования в зоне оперативного вмешательства (олеогранулемы и организовавшиеся лимфоцелы), развитие которых связано с фиброзно-склеротическими процессами после лучевого лечения и декомпенсации локальной гемодинамики, на фоне противоопухолевой лекарственной терапии. В группе онкопластических радикальных резекций преобладали олеогранулемы, сроки развития были 6-9 месяцев после операции. После радикальной мастэктомии преобладало организовавшееся лимфоцеле, которое было непальпируемым, выявляли его при УЗИ в сроки 3-6 месяцев после операции.

3. Выполнение онкопластической радикальной резекции улучшает качество жизни пациенток по сравнению с группой больных после РМЭ, прежде всего по пункту удовлетворенности своим внешним видом после операции.

Литература

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 24 с.
2. Каприн А.Д., Зикирходжаев А.Д. Онкопластическая хирургия молочной железы М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2017. 312 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. 250 с.

4. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М. Клинические рекомендации общероссийской общественной организации "Российское общество онкоммаммологов" по диагностике и лечению рака молочной железы / Под ред. Семиглазова В.Ф., Палтуева Р.М. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 400 с.
5. Aerts L., Christiaens M.R., Enzlin P., Neven P., Amant F. Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study // *Breast*. 2014. №23 (5). P. 629–636.
6. Audretsch W., Kolotas Ch., Rezai M. Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring for breast cancer // *Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium*. 2010. №1. P. 391–392.
7. Baum M. Modern concepts of the natural history of breast cancer: a guide to the design and publication of trials of the treatment of breast cancer // *Eur J Cancer*. 2013. Vol.49 (1). P. 60-64.
8. Emiroglu M., Sert I., Karaali C., Aksoy SO., Ugurlu L., Aydin C. The effectiveness of simultaneous oncoplastic breast surgery in patients with locally advanced breast cancer // *Breast Cancer*. 2015. №14.
9. Kneubil M.C., Brollo J., Botteri E. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction // *Eur J Surg Oncol*. 2013. Vol. 39, №3. P. 260–265.
10. Kroll S.S., Ames F., Singletary S.E. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast // *Surg. Gyn. Obstetrics*. 2011. №1. P. 172.

References

1. Davydov MI. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovaniy v Rossiistranah SNG [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries]. Moscow: Izdatelskayagruppa RONC, 2014. Russian
2. Kaprin AD, Zikiryakhodzhaev AD. Onkoplasticheskaya khirurgiya molochnoi zhelezy [Oncoplastic breast surgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. Russian
3. Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' ismertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow: MNIOIim. P.A. Gertsena, filial FGBU «FMTs im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2018. Russian
4. Semiglazov VF, Paltuev RM. Klinicheskie rekomendatsii obshcherossiiskoi obshchestvennoi organizatsii "Rossiiskoe obshchestvo onkomammologov" po diagnostike i lecheniyu raka molochnoi zhelezy [Clinical recommendations of the All-Russian public organization "Russian Society of oncomammologists" on the diagnosis and treatment of breast cancer]. Pod red. Semiglazova VF, Paltueva RM. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. Russian
5. Aerts L, Christiaens MR, Enzlin P, Neven P, Amant F. Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study. *Breast*. 2014;23(5):629-36.
6. Audretsch W, Kolotas Ch, Rezai M. Conservative treatment for breast cancer. Complications requiring for breast cancer. *Materials of IOPBS 3rd International Oncoplastic Breast Surgery Symposium*. 2010;1:391-2.
7. Baum M. Modern concepts of the natural history of breast cancer: a guide to the design and publication of trials of the treatment of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):60-4.
8. Emiroglu M, Sert I, Karaali C, Aksoy SO, Ugurlu L, Aydin C. The effectiveness of simultaneous oncoplastic breast surgery in patients with locally advanced breast cancer. *Breast Cancer*. 2015;14.
9. Kneubil MC, Brollo J, Botteri E. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(3):260-5.
10. Kroll SS, Ames F, Singletary SE. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg. Gyn. Obstetrics*. 2011;1:172.

Библиографическая ссылка:

Максимов Д.А., Асеев А.В., Сергеев А.Н., Зикиряходжаев А.Д., Морозов А.М. Локорегиональные узловые процессы после выполнения онкопластической радикальной резекции и радикальной мастэктомии при локализации опухоли в центральном или медиальных квадрантах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-2.pdf> (дата обращения: 13.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-2*

Bibliographic reference:

Maksimov DA, Aseev AV, Sergeev AN, Zikiryakhodzhaev AD, Morozov AM. Lokoregional'nye uzlovye processy posle vypolneniya onkoplasticheskoy radikal'noj rezekcii i radikal'noj mastjektomii pri lokalizacii opuholi v central'nom ili medial'nyh kvadrantah [Locoregional nodular processes after oncoplastic radical resection and radical mastectomy in tumor localization in the central or medial squares]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jan 13];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ В ЗРИТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОЦЕССОВ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ

Н.И. БЕЛОУСОВА, П.В. ТКАЧЕНКО

*ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России,
ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия,
e-mail: sokolowa.nadia@yandex.ru; PWTkachenko@rambler.ru*

Аннотация. В зависимости от свойств воспринимаемого объекта, от индивидуальных качеств человека зависит скорость обработки информации в сенсорной системе и как следствие ее распространение в анализаторе. **Цель исследования** – изучить особенности распространения зрительной информации в зависимости от полюса когнитивного стиля полезависимость-полenezависимость. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 60 здоровых мужчин и женщин, правшей (по самоотчету). Регистрировались зрительные вызванные потенциалы на шахматный паттерн, для изучения индивидуальных особенностей восприятия по когнитивному стилю полезависимость-полenezависимость использовался тест включенных фигур (тест Готшильда). **Результаты и их обсуждение.** Изучение как прямолинейных, так и криволинейных корреляционных взаимоотношений в системе компонентов зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн позволяют охарактеризовать внутрисистемные связи зрительного анализатора, а также отражают индивидуальные особенности. Анализ выявленных связей показал, что мужчины характеризуются более плавной настройкой зрительного внимания, направленного на геометрический объект, что подтверждается высоким числом криволинейных связей, у женщин в процесс обработки зрительной информации преимущественно вовлекается первичная зона зрительной коры, выявлено высокое число прямолинейных взаимосвязей между латентностями компонентов зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн. Полenezависимые мужчины и женщины имеют исходно большее число внутрисистемных связей латентностей компонентов, что характеризуется большим числом подкорковых и корковых структур, вовлекаемых в процесс обработки зрительной информации, поступающей непосредственно при концентрации внимания.

Ключевые слова: зрительные вызванные потенциалы, когнитивный стиль, полезависимость-полenezависимость.

FEATURES OF INFORMATION DISTRIBUTION IN THE VISUAL SENSOR SYSTEM DEPENDING ON THE PROCESSES OF VISUAL PERCEPTION

N.I. BELOUSOVA, P.V. TKACHENKO

*Kursk State Medical University, Karl Marx Str. 3, Kursk, 305041, Russia,
e-mail: sokolowa.nadia@yandex.ru; PWTkachenko@rambler.ru*

Abstract. Depending on the properties of the perceived object, the speed of information processing in the sensory system and, as a result, its distribution in the analyzer depends on the individual qualities of the person. **The research purpose** is to study the features of visual information distribution depending on the pole of the cognitive style of utility-full dependence. **Materials and research methods.** This study involved 60 healthy men and women, right-handed (according to self-report). Visual evoked potentials for the chess pattern were registered, and the included figures test (Gottschild test) was used to study individual perception features in the cognitive style of utility-full dependence. **Results and its discussion.** The study of both straight-line and curved correlation relationships in the system of components of the visual evoked potentials allows to characterize the intra-system connections of the visual sensory system, as well as the individual characteristics. The analysis of the revealed connections showed that men are characterized by a smoother adjustment of visual attention directed at a geometric object, it is confirmed by a high number of curved connections. In women, the primary zone of the visual cortex is mainly involved in the process of processing visual information, and a high number of rectilinear relationships between the latencies of the components of gender-independent men and women initially have a greater number of intra-system connections of component latencies, it is characterized by a large number of sub-cortical and cortical structures involved in the process of processing visual information received directly during attention concentration.

Keywords: visual evoked potentials, cognitive style, field dependence-field independence.

Актуальность. Под зрительным восприятием понимают совокупность системных психофизиологических процессов отражения окружающего пространства на основе информации, поступающей в головной мозг по проводникам зрительной сенсорной системы. Начинается зрительное восприятие с анализа и выделения общих и частных свойств зрительного объекта, его положения в пространстве, а заканчивается опознанием объекта в результате сопоставления наличного образа с памятью, оценкой значимости образа в привязке к доминантной мотивации и цели опознания [3, 5, 8].

Отмечено, что в зависимости от свойств воспринимаемого объекта, от индивидуальных качеств человека зависит скорость обработки информации в сенсорной системе и, как следствие, ее распространение в анализаторе. Установлено, что у мужчин и женщин имеются существенные отличия в обработке информации в зрительной сенсорной системе. Выявлена зависимость от латерализации поступления стимула и асимметрия временно-амплитудных характеристик зрительных вызванных потенциалов в группе мужчин и женщин [8]. Однако, несмотря на большое число научных изысканий в области физиологии сенсорных систем, нет достоверной информации об особенностях распространения возбуждения в анализаторе в зависимости от его индивидуальных особенностей восприятия. Индивидуальные различия образуют некоторые типичные формы когнитивного реагирования, относительно которых группы людей являются похожими и отличаются друг от друга, которые в психофизиологии называются когнитивными стилями [4, 5].

Для изучения процессов сенсорной интеграции и механизмов восприятия необходимо учесть особенности рецепции различных объектов и изучить характерные признаки распространения информации в зрительном анализаторе с учетом индивидуально-своеобразных способов переработки информации о своем окружении в виде индивидуальных различий в восприятии, анализе, структурировании, категоризации, оценивании происходящего, особенностей человека, а именно когнитивных стилей.

Цель исследования – изучить особенности распространения зрительной информации в зависимости от полюса когнитивного стиля *полезависимость-полenezависимость* (ПЗ-ПНЗ). Исследование посвящено оценке распространения информации в зрительной сенсорной системе (анализаторе) по данным *зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн* (ЗВПШП) у испытуемых мужского и женского пола в зависимости от индивидуальных параметров зрительного внимания. Исследование зрительной сенсорной системы посредством регистрации ЗВПШП является одной из важных областей их применения. Особый интерес, проявляемый к этим вызванным потенциалам, определяется тем, что, по данным ряда авторов, этот тип ответов на зрительную стимуляцию в большей степени связан со специфическими зрительными функциями [1, 3]. Для оценки особенностей зрительного внимания были выбраны показатели когнитивного стиля ПЗ-ПНЗ.

Материалы и методы исследования. На основании добровольного информированного согласия в исследовании приняли участие 60 здоровых мужчин и женщин, правшей (по самоотчету).

Регистрацию зрительных вызванных потенциалов на шахматный паттерн проводили с использованием нейромьюоанализатора НМА-4-01 «Нейромиан» (Таганрог, Россия) с соответствующим программным обеспечением в отведениях *O1-FZ, O2-FZ, OZ-FZ* чашечковыми хлорсеребряными электродами, которые фиксировались в соответствующих проекциях по международной системе «10-20%». Оценивались значения латентностей компонентов *N75, P100, N145 и P200* [1, 3].

Для изучения индивидуальных особенностей восприятия по когнитивному стилю *полезависимость-полenezависимость* использовался тест включенных фигур (тест Готшильда). Регистрация характеристик и расчет показателя осуществлялся с помощью авторской программы Готшильд 1.0. [9]

Все первичные данные перед статистической обработкой были проверены на нормальность распределения и равенство генеральных дисперсий. При статистической обработке результатов рассчитывали средние арифметические величины (M) рассматриваемых характеристик с их ошибками (m). Достоверность различий средних арифметических (критерий достоверности разности) вычислялся по общепринятой формуле и оценивался по таблице критериев Стьюдента для заданного порога вероятности безошибочных прогнозов (0,95; 0,99; 0,999). При выполнении корреляционного анализа рассчитывали коэффициенты прямолинейной корреляции (r) с ошибкой (m), корреляционные отношения рассматриваемых характеристик (η) с ошибкой (m), а также критерий криволинейности ($F\zeta$) [6].

Расчет производили посредством компьютерной программы *Excel* и *Statistica*. Для оценки значимости взаимосвязей коррелирующей характеристики, рассчитывали коэффициент суммарной многосторонней корреляции как $\sum r + \eta$ без учета знака [2, 6, 8]. О наличии значимых различий и факторных влияний судили при критическом уровне достоверности (p) меньшем 0,01.

Результаты и их обсуждение. При анализе разности средних значений латентностей компонентов ЗВПШП при правосторонней и левосторонней стимуляции полenezависимых мужчин и женщин не выявлено достоверных отличий. Аналогичная картина наблюдалась в группе полenezависимых и полenezависимых мужчин.

При сравнении латентностей компонентов полenezависимых и полenezависимых женщин выявлено, что при стимуляции правого входа зрительного анализатора у полenezависимых женщин латентность

показателя *N75* в отведении *O1-FZ* выше на 20% ($p<0,05$). В отведении *O2-FZ* латентность данного показателя выше у полезависимых женщин на 21% ($p<0,05$). Аналогичная картина наблюдается при стимуляции левого глаза в отведении *O1-FZ* и *O2-FZ* латентность *N75* больше на 17% и 16% соответственно ($p<0,01-0,05$).

Сравнительный анализ средних значений латентностей при стимуляции правого сенсорного входа зрительного анализатора не выявил достоверной разницы значений показателей в группе полезависимых мужчин и женщин, однако, при стимуляции левого входа зрительного анализатора лишь в отведении *O1* зарегистрировано увеличение среднего значения латентности компонента *P100* у мужчин на 24% ($p<0,05$) по сравнению с группой полезависимых женщин.

При оценке коэффициентов вариации установлено, что все различия коэффициентов вариации латентностей показателей ЗВПШП полезависимых мужчин и женщин при стимуляции как правого, так и левого входов зрительной сенсорной системы достоверны ($p<0,001$). При этом показатели латентностей у женщин менее стабильны и отличаются большей вариацией у полезависимых женщин, чем у мужчин. Достоверно больше у полезависимых женщин оказались коэффициенты вариации латентностей: *N145* при стимуляции правого глаза в отведении *OZ-FZ* на 43%, при стимуляции левого глаза в отведении *OZ-FZ* на 42,3%, а также на 42% при стимуляции левого глаза в отведении *O1-FZ*, в последнем указанном отведении выше коэффициент вариации у женщин оказывается показатель *P100* на 74%.

При анализе коэффициентов вариации в группе полезависимых и полнезависимых мужчин установлено, что при стимуляции левого сенсорного входа зрительного анализатора достоверно выше коэффициент вариации латентности компонентов *P100* и *N145* в отведении *OZ-FZ* у полезависимых мужчин на 56% и на 40% соответственно ($p<0,001-0,05$). Значение коэффициентов вариации латентностей компонентов *P100* и *N145* ниже при стимуляции левого глаза в отведении *O2-FZ* у полнезависимых мужчин оказываются на 55% и на 13% соответственно ($p<0,01-0,05$), чем в соответствующей группе полярных женщин. Большим коэффициентом вариации в отведении *O2-FZ* характеризуется показатель *P100* на 55% у полнезависимых мужчин ($p<0,05$). При стимуляции правого глаза в отведении *O1-FZ* наибольшим значением коэффициента вариации латентностей в группе полнезависимых мужчин в сравнении с полезависимыми мужчинами отличается латентность *P100* на 55,1% ($p<0,001$). В отведении же *O2-FZ* при стимуляции этого же сенсорного входа меньшей вариативностью отличаются латентности *N75* и *P100* у полезависимых мужчин на 58,5% и 55,12% соответственно ($p<0,05$), по сравнению с группой неполярных женщин.

Сравнительный анализ коэффициентов вариации латентностей компонентов ЗВПШП у женщин различных полюсов когнитивного стиля показал, что достоверно различаются коэффициенты вариации латентностей ЗВПШП при стимуляции правого глаза в отведениях *OZ-FZ* и *O1-FZ* компонента *P 200*, причем у полезависимых женщин выше на 17% в двух видах отведения ($p<0,05$). При стимуляции левого глаза только в отведении *OZ-FZ* коэффициент вариации амплитуды компонентов *P100* и *P 200* больше также у женщин полезависимых на 40% и 10% соответственно ($p<0,001-0,05$), по сравнению с группой неполярных женщин

Изучение как прямолинейных, так и криволинейных корреляционных взаимоотношений в системе компонентов ЗВПШП позволяют охарактеризовать внутрисистемные связи компонентов зрительной сенсорной системы и их индивидуальные особенности. Очевидно, что отличительные признаки распространения возбуждения в зрительных центрах зависят от особенностей зрительного восприятия, что было учтено с помощью теста, определяющего когнитивный стиль в группах испытуемых (табл.).

Из полученных данных следует, что у полнезависимых мужчин прослеживается преобладание внутрисистемных связей при распространении информации по левому полушарию при ипсилатеральной стимуляции. При анализе данного отведения наибольшим числом взаимосвязей как прямолинейных, так и двусторонних криволинейных имеет латентность компонента *P100* (рис. 1). Характерно, что латентность *P100* ($p<0,05$) является наиболее взаимосвязанным компонентом в отведении *OZ-FZ*, характеризуясь высоким числом криволинейных связей среди других латентностей компонентов ЗВПШП.

Анализ корреляционных отношений латентностей компонентов ЗВПШП полезависимых мужчин выявил иные внутрисистемные взаимосвязи (рис. 2, 3). Так, наибольшим числом взаимосвязей характеризуется система связей отведения *O2-FZ*, при этом они носят как прямолинейный, так и криволинейный характер. Наибольшая теснота наблюдается у латентности компонента *P100* ($p<0,05$), как и в предыдущем отведении.

Наибольшее число связей также обнаруживает латентность компонента *P100*, характеризуясь прямолинейными связями с компонентами *N75* и *N145*, а также криволинейными со всеми компонентами ЗВПШП в рассматриваемом отведении.

По данным табл. у полнезависимых женщин выявляются особенности распространения зрительной сенсорной информации, определяемые видами стимуляции (латерализацией стимула). Так, при левосторонней стимуляции установлено высокое число внутрисистемных связей латентностей компонентов в отведениях *OZ-FZ*, *O1-FZ*, *O2-FZ* (рис. 4). Анализ коэффициентов корреляции и корреляционных

отношений латентностей компонентов ЗВПШП у полнезависимых женщин обнаруживает иные взаимосвязи, чем у мужчин. Так, при стимуляции левого сенсорного входа в отведении *OZ-FZ* обнаружено, что взаимосвязи латентностей компонентов носят характер как прямолинейных, так и двусторонних криволинейных, при этом наибольшей суммарной скоррелированностью обладает латентность компонента *P100*. Что характерно, взаимосвязи латентностей компонентов в отведении представлены в основном прямолинейными связями, что может свидетельствовать о жестко детерминированной настройке зрительной сенсорной системы.

Таблица

Суммарная внутрисистемная скоррелированность латентностей компонентов в отведениях ЗВПШП в зависимости от особенностей восприятия

Латентности	Мужчины ПНЗ		Мужчины ПЗ		Женщины ПНЗ		Женщины ПЗ	
	Стимуляция правого глаза	Стимуляция левого глаза	Стимуляция правого глаза	Стимуляция левого глаза	Стимуляция правого глаза	Стимуляция левого глаза	Стимуляция правого глаза	Стимуляция левого глаза
<i>Oz-Fz</i>	9,52	9,62	5,22	5,24	7,38	15,18	10,68	4,2
<i>O1-Fz</i> (слева)	9,82	20,38	5,8	10,58	4,68	15,08	8,76	10,64
<i>O2-Fz</i> (справа)	4,75	4,72	11,84	4,66	4,14	14,34	7,1	2,42
ИТОГО	58,81		43,34		60,8		43,8	

Примечание: ПНЗ – полнезависимые, ПЗ – полезависимые; в таблице приведены суммарные значения прямолинейной корреляции r (без учета знака) и криволинейного отношения η ; суммировались только достоверные коэффициенты корреляции и криволинейного отношения по таблице критериев Стьюдента для заданного порога вероятности безошибочных прогнозов (0,95; 0,99; 0,999)

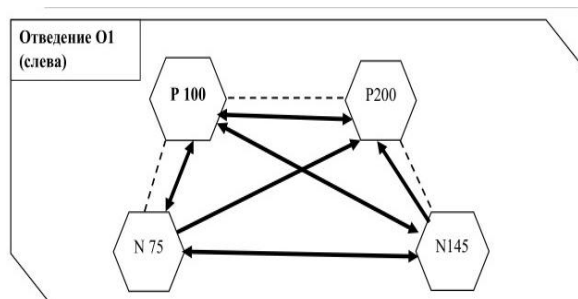


Рис. 1. Внутрисистемная скоррелированность латентностей у мужчин полнезависимых при стимуляции слева в отведении *O1*

Примечание (здесь и далее): 0,62-0,72 – - - - , 0,73-0,83 – ———— , 0,84 и более – ————— ; стрелками указаны криволинейные связи

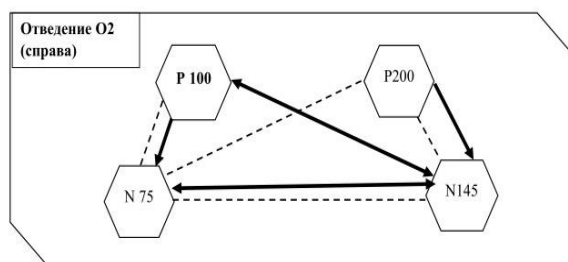


Рис. 2. Внутрисистемная скоррелированность латентностей при стимуляции справа у полезависимых мужчин

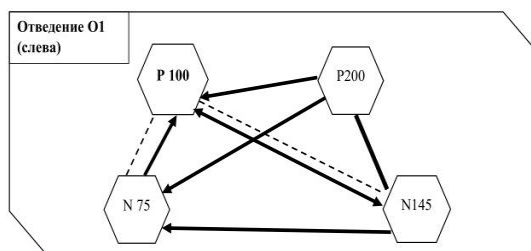


Рис. 3. Внутрисистемная скоррелированность латентностей при стимуляции слева у полезависимых мужчин

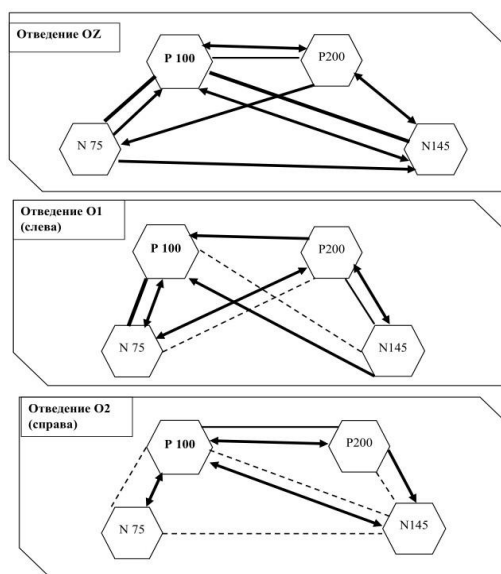


Рис. 4. Внутрисистемная скоррелированность латентностей у женщин полезависимых при стимуляции слева

Латентности компонентов ЗВПШП у полезависимых женщин отличаются высоким числом внутренних связей в отведении *Oz-Fz* при правосторонней стимуляции, а также в отведении *O1-Fz* (рис. 5, 6). При этом во всех отведениях особая роль принадлежит компоненту *P100*, который характеризуется высоким числом как прямолинейных, так и криволинейных связей.

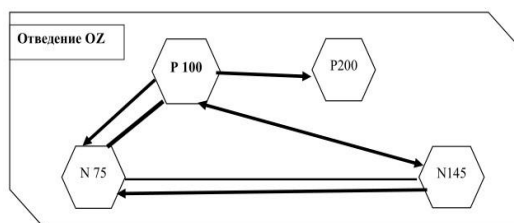


Рис. 5. Внутрисистемная скоррелированность латентностей у женщин полезависимых при стимуляции справа

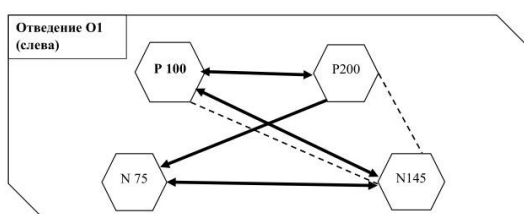


Рис. 6. Внутрисистемная скоррелированность латентностей у женщин полезависимых при стимуляции слева

Заключение. Полученные данные средних величин, коэффициента вариации, прямолинейных и криволинейных корреляционных связей характеризуют настройку зрительного анализатора и особенности распространения возбуждения по нему в зависимости от полярности восприятия. Следует отметить, что латентность потенциала характеризует скорость распространения и иррадиацию информации о раздражителе в различных отделах зрительного анализатора. Так компонент *N75* является результатом стимуляции преимущественно желтого пятна и представляет собой потенциал ближнего поля затылочной коры; *P100* – самый большой по амплитуде и наиболее воспроизводимый компонент ЗВПШП, генерируется преимущественно стриарной корой; компонент *N145* имеет широкую топографию по средней линии независимо от стимуляции левого или правого поля зрения, что поддерживает гипотезу о генерации этого компонента ассоциативной областью зрительной сенсорной системы (преимущественно 18 и 19 поля); компонент *P200* чувствителен к состоянию сознания, генерируется неспецифическими ядрами таламуса и лимбико-ретикулярным комплексом, характеризует взаимосвязь затылочного и теменного отделов коры [1].

Исходя из топографии и происхождения компонентов ЗВПШП, установлено, что в группе полезависимых мужчин латентности компонентов больше, чем у женщин данной группы. В группе женщин разных полярных стилей латентностями меньшей величины характеризуются полезависимые женщины. Наименьшими коэффициентами вариации характеризуются латентности в группе полезависимых мужчин и женщин, что свидетельствует о том, что у полезависимых женщин и мужчин скорость распространения информации по зрительной сенсорной системе выше, чем в группе полезависимых испытуемых. Установленные взаимосвязи латентностей компонентов ЗВПШП у полезависимых испытуемых обеспечивают параллельные каналы передачи и обработки информации (сенсорные воронки), что формирует точность, детальность сигналов и высокую надежность распространения информации в зрительной сенсорной

Полученные данные внутрисистемной взаимосвязи латентностей компонентов ЗВПШП выявили существенные отличия в распространении возбуждения зрительной сенсорной системы в зависимости от принадлежности к полярному стилю. Так, при распространении зрительной информации у мужчин отмечено, что иррадиация возбуждения в зрительной сенсорной системе формируется преимущественно в ассоциативных областях. У полезависимых мужчин на первый план выступает зависимость распространения зрительной информации от вида стимуляции. Так наибольшее число связей вызвано левосторонней стимуляцией, т.е. при этом распространении информации особенно активно идет в левом полушарии. Важную роль в распространении информации играет парвоцеллюлярный путь с вовлечением стриарной коры. Латентности компонентов ЗВПШП характеризуются высоким числом внутрисистемных взаимосвязей, что вероятно связано с высоким числом обрабатываемой одновременно информацией для более полного восприятия объекта.

У полезависимых мужчин наибольшим числом взаимосвязей характеризуются латентности в отведениях при ипсилатеральной стимуляции, так при правосторонней стимуляции наибольшее число связей в отведении *O2*, а при левосторонней в отведении *O1*. Это характеризует высокое число структур, вовлекаемых в распространение информации по специфическим структурам в ассоциативные области коры, т.е. с вероятным преимущественным вовлечением магноцеллюлярного пути.

У полезависимых женщин отмечена тенденция к зависимости распространения возбуждения по зрительной сенсорной системе от вида стимуляции. Так, левосторонний вход зрительной сенсорной системы способствует распространению информации как по правому, так и по левому полушарию, а также в первичную зону коры для более точной обработки зрительной информации.

У полезависимых женщин особая роль в распространении информации отведена первичной зоне затылочной области коры больших полушарий при правосторонней стимуляции. Как и полезависимые мужчины, полезависимые женщины имеют исходно большее число внутрисистемных взаимосвязей, что характеризуется большим числом подкорковых и корковых структур, вовлекаемых в процесс обработки зрительной информации, поступающей непосредственно при концентрации внимания.

Анализ выявленных связей показал, что мужчины характеризуются более плавной настройкой зрительного внимания, направленного на геометрический объект, что подтверждается высоким числом криволинейных связей; у женщин в процесс обработки зрительной информации обязательно вовлекается первичная зона зрительной коры, а также отмечено высокое число прямолинейных взаимосвязей.

Литература

1. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: МЕДпресс информ, 2003. 264 с.
2. Завьялов А.В. Соотношение функций организма. М.: Медицина, 1990. 159 с.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: рук-во для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 578 с.

4. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. СПб.: Питер, 2011. 701 с.
5. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Депутат И.С. Сенсомоторные реакции в психофизиологических исследованиях // Вестник северного (арктического) федерального университета. Серия: медико-биологические науки. 2015. №1. С. 38–48
6. Плохинский Н.А. Биометрия. М.: МГУ, 1972. 230 с.
7. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Закономерности внутрисенсорных и сенсорно-эффекторных корреляционных взаимоотношений амплитудных характеристик зрительных вызванных потенциалов с показателями бимануальной координации // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009. №2. С. 31–38
8. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Соотношение моторных и сенсорных функций человека. Курск: Изд-во КГМУ, 2016. 264 с.
9. Шванов В.В., Ткаченко П.В., Соколова Н.И., Криволапов С.В. Информационная система сбора и обработки результатов эксперимента на выявление полнезависимости-полезависимости "тест готшильда 1.0" Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2017615838, 25.05.2017. Заявка № 2017612448 от 27.03.2017

References

1. Gnezdickij VV. Vyzvannye potencialy mozga v klinicheskoj praktike [Evoked brain potentials in clinical practice]. Moscow: MEDpress inform; 2003. Russian.
2. Zav'yalov AV. Sootnoshenie funkcij organizma [Correlation of body functions]. Moscow: Medicina; 1990. Russian.
3. Zenkov LR, Ronkin MA. Funkcional'naya diagnostika nervnyh boleznej: ruk-vo dlya vrachej [functional diagnostics of nervous diseases: hands for doctors]. Moscow: MEDpress-inform; 2004. Russian.
4. Il'in EP. Psihologiya individual'nyh razlichij [Psychology of individual differences]. Sankt-Peterburg: Piter; 2011. Russian.
5. Nekhoroshkova AN, Griбанov AV, Deputat IS. Sensomotornye reakcii v psihofiziologicheskikh issledovaniyah [Sensorimotor reactions in psychophysiological studies]. Vestnik severnogo (arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: mediko-biologicheskie nauki. 2015;1:38-48 Russian.
6. Plohinskij NA. Biometriya [Biometriya]. Moscow: MGU; 1972. Russian.
7. Tkachenko PV, Bobyncev II. Zakonomernosti vnutrisensornyh i senso-no-effektornyh korrelyacionnyh vzaimootnoshenij amplitudnyh harakteristik zritel'nyh vyzvannyh potencialov s pokazatelyami bimanual'noj koordinacii [Regularities of intrasensory and sensory-effector correlation relationships of amplitude characteristics of visual evoked potentials with indicators of bimanual coordination]. Kurskij nauch-praktich. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». 2009;2:31-8 Russian.
8. Tkachenko PV, Bobyncev II. Sootnoshenie motornyh i sensoryh funkcij cheloveka [Correlation of human motor and sensory functions]. Kursk: Izd-vo KGMU; 2016. Russian.
9. SHvanov VV, Tkachenko PV, Sokolova NI, Krivolapov SV. Informacionnaya sistema sbora i obrabotki rezul'tatov eksperimenta na vyyavlenie polenezavisimosti-polezavisimosti [Information system for collecting and processing the results of the experiment to identify polenezavisimosti-polezavisimosti] "test gotshil'da 1.0" Svidetel'stvo o registracii programmy dlya EVM RU 2017615838, 25.05.2017. Zayavka №2017612448 ot 27.03.2017. Russian.

Библиографическая ссылка:

Белюсова Н.И., Ткаченко П.В. Особенности распространения информации в зрительной сенсорной системе в зависимости от процессов зрительного восприятия // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-3.pdf> (дата обращения: 20.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-3*

Bibliographic reference:

Belousova NI, Tkachenko PV. Osobennosti rasprostraneniya informacii v zritel'noj senso-noj sisteme v zavisimosti ot processov zritel'nogo vosprijatija [Features of information distribution in the visual sensor system depending on the processes of visual perception]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jan 20];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-3

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ В ГРЫЖЕВОМ
ДИАФРАГМАЛЬНОМ ДЕФЕКТЕ ПРИ УСТАНОВКЕ БИОКАРБОНОВОГО ИМПЛАНТАТА

И.И. РОЗЕНФЕЛЬД, Д.Л. ЧИЛИКИНА, К.С. БЕЛЯКОВ, А.А. МОРОЗ, В.О. ПАНАЩУК,
М.А. КАРДОНОВА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения РФ,
ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170100, Россия, e-mail: iiggo@mail.ru*

Аннотация. *Целью* исследования является последовательное описание результатов гистологического исследования при хирургическом лечении гигантских диафрагмальных грыж с использованием биокарбонного имплантата. **Материалы и методы исследования.** Проспективное когортное исследование включило 44 пациента. Всем пациентам была выполнена двухслойная аллопластика с использованием облегчённого частично рассасывающегося сетчатого биокарбонного имплантата. **Результаты и их обсуждение.** Через 7 суток после операции вокруг всех образцов наблюдалось формирование, в основном, нейтрофильно-макрофагального барьера, отделявшего имплантированные образцы от окружающих тканей. Через 14 суток после операции вокруг всех имплантированных образцов наблюдались зрелые и достаточно сформированные соединительнотканые капсулы. Через 30 суток вокруг всех имплантированных образцов наблюдались зрелые и полностью сформированные соединительнотканые капсулы, которые имели несколько большую толщину, чем на предыдущих сроках исследования, что является свидетельством активных пролиферативных процессов в месте имплантации. **Выводы.** Проведённые гистологические исследования показали, что опытные образцы являются биосовместимыми с тканями и вызывают незначительную воспалительную реакцию в области их имплантации по типу асептического воспаления. Опытные образцы двухслойных сетчатых биокарбонных конструкций являются нетоксичными и соответствуют требованиям к материалам для изготовления имплантатов при оперировании диафрагмальных грыж.

Ключевые слова: репаративная регенерация, двухслойный сетчатый биокарбонный имплантат, пластика, диафрагмальные грыжи.

REPARATIVE TISSUE REGENERATION IN HERNIA DIAPHRAGMAL DEFECTS
IN A BIOCARBONIC IMPLANT UNIT

I.I. ROSENFELD, D.L. CHILIKINA, K.S. BELYAKOV, A.A. MOROZ, V.O. PANASHCHUK,
M.A. KARDONOVA

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

Abstract. *The research purpose* is a consistent description of the results of histological examination in the surgical treatment of giant diaphragmatic hernias using a biocarbonic implant. **Materials and research methods.** The prospective cohort study included 44 patients. All patients underwent a two-layer alloplasty using a lightweight, partially absorbable mesh biocarbon implant. **Results and its discussion.** 7 days after the operation, the formation of a mainly neutrophil-macrophage barrier was observed around all the samples, separating the implanted samples from the surrounding tissues. In 14 days after surgery, mature and sufficiently formed connective tissue capsules were observed around all implanted samples. After 30 days, mature and fully formed connective tissue capsules were revealed around all the implanted samples, which had a slightly greater thickness than in the previous study periods, which is evidence of active proliferative processes at the implantation site. **Conclusion.** Histological studies have shown that the prototypes are biocompatible with tissues and cause a slight inflammatory reaction in the area of their implantation by the type of aseptic inflammation.

Keywords: reparative regeneration, two-layer mesh biocarbonic implant, plastic, diaphragmatic hernia.

Данная работа является частью крупного рандомизированного исследования, проведённого с 2014 по 2018 год в рамках изучения оптимальной методики оперирования грыж пищеводного отверстия диафрагмы [2, 3, 7].

Цель исследования – последовательное описание результатов гистологического исследования при хирургическом лечении гигантских диафрагмальных грыж с использованием биокарбонного имплантата.

Необходимость разработки нового метода пластики при гигантских диафрагмальных грыжах возникла на основании анализа данных литературы, которые показывают неприемлемо высокий процент анатомических рецидивов всех видов при использовании двухслойной пластики полипропиленовым сетчатым имплантатом. В то же время при обзоре литературы установлено, что все существующие в настоящее время методики и имплантаты или дают высокий процент анатомических рецидивов, или высокий процент пищеводных осложнений. Таким образом, проблема лапароскопической пластики гигантских диафрагмальных грыж, которые согласно разработанной классификации имеют площадь дефекта более 20 см² по формуле *Granderath F. A.* и соавт., в настоящее время не решена [1, 6].

Решение этой важной научно-практической задачи основано на следующей гипотезе. Одним из факторов возникновения анатомических рецидивов при хиатальных грыжах является атрофия тканей диафрагмы. Поэтому любой из существующих, сегодня традиционных методов аллопластики, например, «*onlay*» усиление задней крурорафии, вызывает прорезывание тканей и формирование анатомических рецидивов. Для хирургического лечения диафрагмальных грыж необходимо применение принципа ненатяжной аллопластики как при грыжах передней брюшной стенки. Однако при стандартной ненатяжной аллопластике сетчатый имплантат фиксируется с обеих сторон к ножкам диафрагмы, а его передний край остаётся свободным [4]. За счёт мягкости материала, особенно при смыкании ножек диафрагмы, передний край пролабирует и между ним и пищеводом возникает пространство, через которое желудок возвращается в заднее средостение, то есть возникает анатомический рецидив [5]. Свободный край сетчатого имплантата вызывает «пилящий» эффект при контакте с пищеводом, что в сочетании с формированием рубцовой ткани, особенно при близком расположении к пищеводу, вызывает тяжёлые пищеводные осложнения [6].

Материалы и методы исследования. Для ликвидации этого механизма была предложена новая концепция ненатяжной каркасной аллопластики. Она заключается в использовании специального двухслойного имплантата. Первый нанослой состоит из каркасного биокарбона с памятью формы, который обеспечивает основу жёсткости заднего края имплантата, что позволяет избежать анатомических рецидивов, и внутренний слой – рассасывающийся.

Новый биокарбонный двухслойный сетчатый имплантат имеет два ключевых преимущества.

Во-первых, используемая конструкция не только является облегчённой, но и частично состоит из волокон биокарбона, которые являются сверхпрочным материалом, что снижает вероятность рецидива, а также в состав изделия входит монокрил, который рассасывается на протяжении нескольких месяцев (патент на способ изобретения № 2694216). При этом вокруг имплантата формируется негрубая рубцовая ткань, и сморщивание сетки происходит в небольшой степени.

Во-вторых, сетчатый имплантат закрывается ножками диафрагмы, которые препятствуют его контакту с пищеводом. Таким образом, имплантат не вызывает «пилящего» эффекта при дыхательных движениях диафрагмы.

Новый метод ненатяжной каркасной аллопластики отвечает следующим принципам: отсутствие натяжения при пластике, каркасность и сохранение первоначальной формы имплантата, лёгкость и неадаптивность материала сетки, несложность введения имплантата в брюшную полость и его фиксации. Дополнительными преимуществами нового имплантата является простота его использования: он вводится в троакар в свернутом состоянии в трубку диаметром 10 мм, расправляется в брюшной полости в исходное состояние, далее фиксируется к ножкам диафрагмы несколькими узловыми швами, захватывая каркас. При этом среднее время фиксации сопоставимо с другими методиками пластики пищеводного отверстия диафрагмы.

Первый слой данного имплантата частично рассасывается и состоит из полигликолида («*PGA Rapid 10*»), а второй слой представлен биокарбонной плёнкой на основе карбита. Второй слой разработан с использованием медицинского биокарбона, который после его изобретения впервые будет использован в хирургии грыж [1]. Медицинский биокарбон ранее использовался в хирургии только для изготовления каркасных имплантатов в травматологии.

Применение особой техники проведения операции при использовании биокарбонного имплантата призвано решить ряд трудностей, которые возникают при выполнении лапароскопической пластики гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы, а также в послеоперационный период за счёт предотвращения развития анатомических рецидивов и рубцовых структур пищевода. Это достигается благодаря оптимизированной схеме и технологии фиксации имплантата.

Наиболее близким к предложенному техническому решению является способ лапароскопической ненатяжной пластики пищеводного отверстия диафрагмы и способ лапароскопической пластики больших и гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Их использование учитывает только особую технику проведения хирургической операции, когда к краям ножек диафрагмы узловыми швами фиксируется полипропиленовая / композитная или облегчённая каркасная политетрафторэтиленовая сетка в 3-5 точках [3].

Недостатками таких способов являются:

- 1) Высокий риск рецидива за счёт возможности образования грыжевого дефекта между пищеводом и верхним краем имплантата.
- 2) Имплантат не рассасывается и может травмировать пищевод с развитием рубцовой и другой ткани.
- 3) Надёжная фиксация сетки указанным способом требует наложения от 3-х до 5 швов и исключает возможность индивидуального чёткого сопоставления имплантата с грыжевым дефектом.
- 4) Расположение сетки можно проконтролировать только рентгенологически при проведении рентгеноскопии пищевода в послеоперационном периоде, однако, нерассасывающийся металлический элемент значительно повышает риск отторжения имплантата.

Поставленная задача решается тем, что в соответствии с новым способом изобретения, пластика гигантских грыж пищеводного отверстия выполняются путём фиксации сетки к ножкам диафрагмы со стороны брюшной полости лишь в двух точках, расположенных в углах трансплантата на специальной подложке с возможностью равномерного растяжения сетки.

Вид и структура двухслойного сетчатого биокарбонового имплантата представлена на рис. 1.

Биокарбон, произведённый путём конденсации углерода из бестоковой углеродной плазмы, поступающей на подложку в вакууме.

«PGA Rapid 10» (быстрорассасывающаяся полигликолидная нить) полигликолевая кислота; покрытие: поликапролактоновая нить (O-CH₂-CO) с покрытием (O-(CH₂)₅-CO)_n.

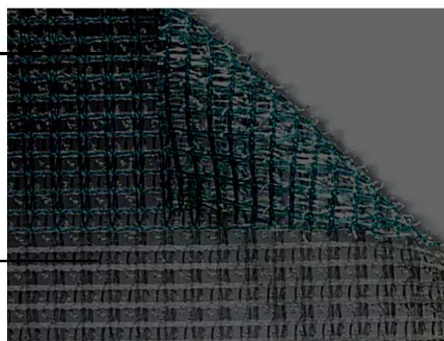


Рис. 1. Вид и структура двухслойного сетчатого биокарбонового имплантата

Проспективное когортное исследование включило 44 пациента. Всем пациентам была выполнена двухслойная аллопластика с использованием облегчённого частично рассасывающегося сетчатого биокарбонового имплантата.

Из 44-х пациентов общей когорты, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы II типа были у 6 пациентов (13,6%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы III типа – у 37 пациентов (84,1%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы IV типа – у 1 пациентки (2,3%).

Субтотально-желудочные грыжи пищеводного отверстия диафрагмы были у 39 пациентов (88,6%), тотально желудочные – у 5 пациентов (11,4%).

Средний возраст пациентов составил 56,1±8,7 (44-77) лет. Мужчин было 15 (34,1%), женщин – 29 (65,9%).

Операционный риск по шкале «ASA» I класса был у 23-х пациентов (52,3%), II класса – у 21 пациента (47,7%).

Средний индекс массы тела составил 30,4±4,0 (23,1-39,9) кг/м².

Средняя площадь пищеводного отверстия диафрагмы составила 37,5±15,6 (21,7-75,4) см².

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных осуществлялась расчётом распределения признака $M \pm m$, где M – средняя арифметическая и m – средняя ошибка средней арифметической анализируемых показателей.

Результаты и их обсуждение. Интраоперационные осложнения имели место у 1 пациентки (3,4%) в виде пневмоторакса, который не требовал дренирования плевральной полости. Послеоперационные осложнения имели место у 2-х пациентов (6,9%): 1 случай ателектаза с лихорадкой, что относится к I степени по классификации «Clavien – Dindo», и 1 случай нападения суправентрикулярной аритмии, что относится ко II степени по классификации «Clavien – Dindo». Средняя продолжительность операции составила 66,1±12,1 (50-90) минут. Средняя продолжительность постановки имплантата составила 24,9±5,6 (15-35) минут. Средний послеоперационный койко-день составил 6,0±1,7 (2-11) дней.

Таким образом, единичные случаи интраоперационных и послеоперационных осложнений, относящихся к I степени по классификации «Clavien – Dindo», и другие параметры непосредственных результатов находятся в пределах обычных.

Макроскопически вокруг всех имплантированных образцов соединительная ткань плотно фиксировалась к поверхности конструкции. По цвету и структуре ткани в области имплантации не отличалась от рядом расположенных тканей.

Через 7 суток после операции вокруг всех имплантированных образцов наблюдались почти одинаковые по интенсивности начальные процессы формирования соединительнотканной капсулы.

Было отобрано 4 типа образцов.

Вокруг I образца в соединительнотканной капсуле были выявлены молодые формы фибробластов, макрофаги, а также наблюдались остаточные явления нейтрофильной реакции. В окружающей соединительной ткани отмечалось характерное явление неоваскуляризации, при котором наблюдалось образование значительного количества кровеносных сосудов небольшого диаметра без нарушения микроциркуляторных процессов (рис. 2, I).

Вокруг II образца клеточный состав образованной соединительнотканной капсулы мало чем отличался от самой капсулы. Процесс образования кровеносных сосудов был менее выражен, отдельные сосуды характеризовались нормальными микроциркуляторными процессами (рис. 2, II).

Вокруг III образца наблюдалась довольно обширная, почти на всех участках капсулы, круглоклеточная реакция. Отмечались умеренные остаточные явления нейтрофильной инфильтрации, присутствовали лимфоцитарные элементы и макрофаги, формировавшие основную массу капсулы. Кровеносные сосуды были представлены в незначительном количестве с нормальной микроциркуляцией (рис. 2, III).

Вокруг IV образца наблюдалась ярко выраженная круглоклеточная реакция – основными клеточными элементами были макрофаги. На отдельных участках были остаточные явления лейкоцитарной инфильтрации. Реакция микроциркуляторного русла была незначительной – наблюдались единичные сосуды малого диаметра с нормальной циркуляцией крови (рис. 2, IV).

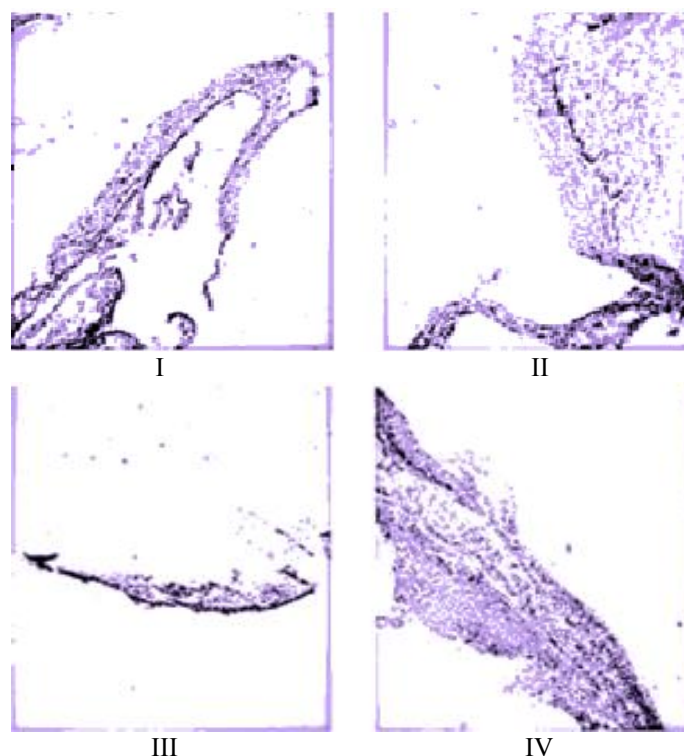


Рис. 2. Гистологическая картина вокруг имплантированных образцов через 7 суток после операции (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Таким образом, через 7 суток после операции вокруг всех образцов наблюдалось формирование, в основном, нейтрофильно-макрофагального барьера, отделявшего имплантированные образцы от окружающих тканей.

Через 14 суток после операции вокруг всех имплантированных образцов наблюдались зрелые и достаточно сформированные соединительнотканнные капсулы.

Вокруг I образца преобладающими клеточными элементами были фибробласты веретенообразной формы, активно синтезировавшие коллаген. Количество макрофагов увеличивалась, по сравнению с предыдущим сроком исследования. На отдельных участках наблюдались незначительные скопления нейтрофилов. Количество кровеносных сосудов вокруг образца также увеличивалось (рис. 3, I).

Вокруг II образца наблюдалась тонкая и зрелая соединительнотканная капсула, состоящая из пучков коллагеновых волокон и веретенообразных фибробластов между ними. Нейтрофильная и лимфоци-

тарная реакции почти отсутствовали. Кровеносные сосуды были представлены в незначительном количестве без нарушений микроциркуляции (рис. 3, II).

Вокруг III образца наблюдалась также тонкая и зрелая соединительнотканная капсула без признаков нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Макрофаги были представлены в незначительном количестве. Количество кровеносных сосудов было незначительным, все они характеризовались нормальной микроциркуляцией (рис. 3, III).

Вокруг IV образца наблюдалась интенсивная воспалительная реакция. Соединительнотканная капсула выглядела менее зрелой, основными клеточными элементами, присутствовавшими в капсуле, были нейтрофилы и макрофаги. На отдельных участках наблюдались веретенообразные фибробласты, которые находились в плоскости зрелых коллагеновых волокон. Количество кровеносных сосудов было незначительным, все они характеризовались нормальной микроциркуляцией (рис. 3, IV).

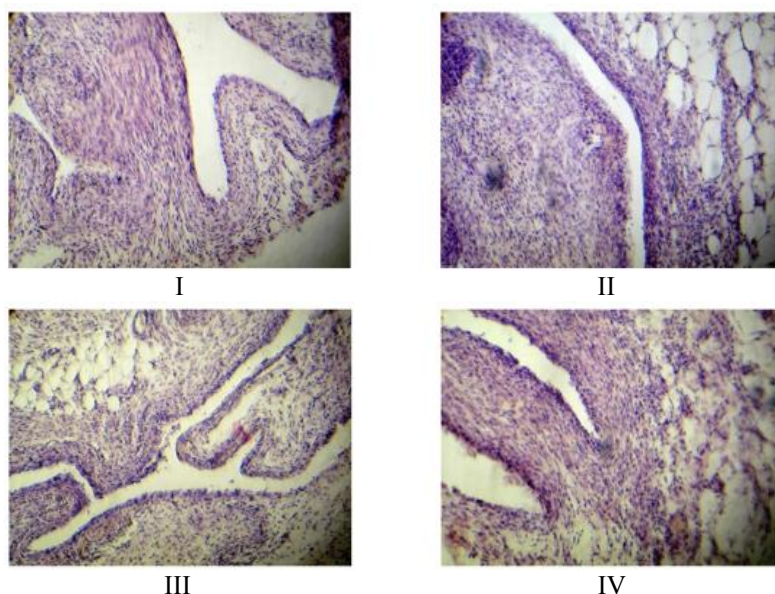


Рис. 3. Гистологическая картина вокруг имплантированных образцов через 14 суток после операции (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Таким образом, через 14 дней после операции вокруг всех образцов наблюдалось формирование достаточно зрелых соединительнотканых капсул, состоящих из пучков коллагеновых волокон и веретенообразных фибробластов между ними. При этом отмечалась выраженная реакция макрофагальных элементов на присутствие инородного тела.

Через 30 суток вокруг всех имплантированных образцов наблюдались зрелые и полностью сформированные соединительнотканые капсулы, которые имели несколько большую толщину, чем на предыдущих сроках исследования, что является свидетельством активных пролиферативных процессов в месте имплантации.

Вокруг I образца наблюдалась довольно толстая соединительнотканная капсула, которая состояла из пучков зрелых коллагеновых волокон и веретенообразных фибробластов между ними. На отдельных участках капсулы наблюдались скопления макрофагов. Количество кровеносных сосудов с нормальной микроциркуляцией увеличилось (рис. 4, I).

Вокруг II образца наблюдалась более тонкая и зрелая соединительнотканная капсула, чем вокруг I образца, которая также состояла из пучков коллагеновых волокон и веретенообразных фибробластов между ними. Наблюдалась локальная и незначительная по интенсивности макрофагальная реакция. Количество кровеносных сосудов увеличивалась, а в некоторых из них микроциркуляторные процессы были нарушены – наблюдался стаз (рис. 4, II).

Вокруг III образца наблюдалась зрелая соединительнотканная капсула. Основными клеточными элементами капсулы были фибробласты веретенообразной формы и пучки коллагеновых волокон. Отмечалась незначительная и локальная макрофагальная инфильтрация. Количество кровеносных сосудов, по сравнению с предыдущим сроком исследования, резко увеличивалось. Наряду с кровеносными сосудами присутствовали и тучные клетки. Все кровеносные сосуды характеризовались нормальными микроциркуляторными процессами (рис. 4, III).

Вокруг IV образца наблюдалась тонкая и зрелая соединительнотканная капсула, состоящая из пучков зрелых коллагеновых волокон и веретенообразных фибробластов между ними. На данном сроке

исследования отмечалась ярко выраженная макрофагальная реакция. Наблюдались единичные кровеносные сосуды с нормальной микроциркуляцией (рис. 4, IV).

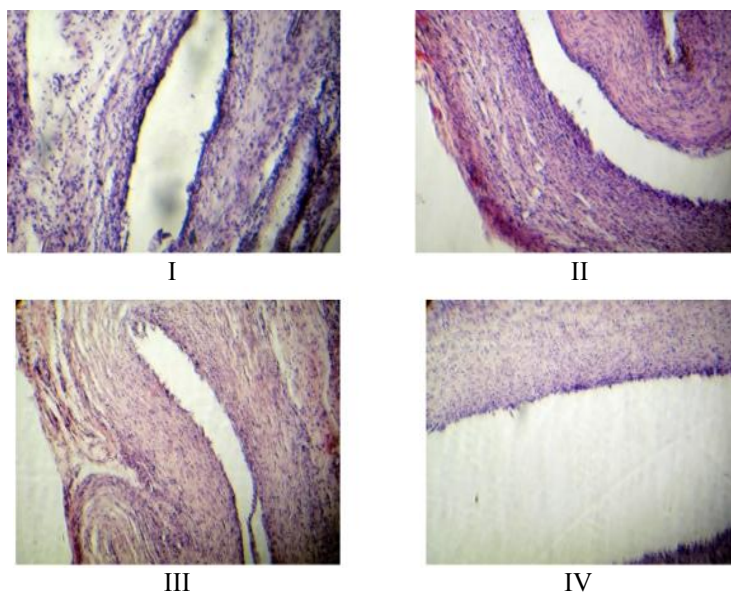


Рис. 4. Гистологическая картина вокруг имплантированных образцов через 30 суток после операции (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

Таким образом, через 30 суток после операции вокруг всех образцов завершалось формирование зрелых соединительнотканых капсул, наблюдалось увеличение их толщины за счёт пролиферативных процессов. Реакция макрофагов была достаточно выраженной, что является нормой для реакции тканей на наличие инородного тела.

Таким образом, вокруг имплантированных образцов в течение всего срока исследования отмечалось локальное воспаление, которое вызвало развитие клеточного вала, а в дальнейшем формирование зрелой соединительнотканной капсулы.

В соединительнотканной капсуле и в прилегающей соединительной ткани вокруг всех имплантированных образцов не оказывалось признаков клеточной атипии, развивалась воспалительная реакция по типу асептического воспаления. Клеточная лейкоцитарная реакция, характерная для асептического воспаления, которая характеризуется наличием в зоне имплантации лимфоцитов, нейтрофилов на ранних сроках, была примерно одинаковой вокруг всех образцов (I, II, III и IV) и вызвала минимальный по интенсивности воспалительный процесс.

Лейкоцитарная инфильтрация постепенно уменьшалась к 14 суткам исследования, сменяясь появлением вновь образованными кровеносными сосудами и формированием соединительнотканной капсулы.

Выводы. В исследовательской работе описан новый способ хирургической пластики больших и гигантских грыж пищевого отверстия диафрагмы с применением биокарбонного имплантата.

Полученные данные экспериментального исследования морфологических изменений в тканях показали, что имплантация образцов не приводила к возникновению ярко выраженной воспалительной реакции.

Проведённые гистологические исследования показали, что опытные образцы являются биосовместимыми с тканями и вызывают незначительную воспалительную реакцию в области их имплантации по типу асептического воспаления.

Опытные образцы двухслойных сетчатых биокарбонных конструкций являются нетоксичными и соответствуют требованиям к материалам для изготовления имплантатов при оперировании диафрагмальных грыж.

Когортное исследование будет продолжено, а также, после изучения предварительных результатов, может быть рассмотрен вопрос о начале вышеуказанного проспективного рандомизированного исследования.

Литература

1. Адамян А.А., Бабаев В.Г., Гусева М.Б. Биокарбон, способ его получения и устройство для его осуществления. Патент на изобретение № 2095464, дата регистрации 1997.

2. Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Лапароскопическая пластика при больших и гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. Материалы Международного молодежного форума посвященного 80-летию Ставропольского государственного медицинского университета «Неделя науки — 2018». Ставрополь: ФГБОУ ВО Ставропольский ГМУ Минздрава России, 2018. С. 408–409.

3. Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л. Оценка результатов использования сетчатых имплантатов при аллопластике грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Исследования и практика в медицине. 2018. №5(4). С. 82–90.

4. Frantzides C.T., Carlson M.A., Loizides S. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members // Surgical endoscopy. 2010. № 24 (5). P. 1017–1024.

5. Furnée E., Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature // Surgical endoscopy. 2013. № 27 (11). P. 3998–4008.

6. Granderath F.A., Schweiger U.M., Kamolz T. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh-hioplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease // Journal of gastrointestinal surgery. 2002. №6(3). P. 347–353.

7. Kohn G.P., Price R.R., De Meester S.R., Zehetner J. Guidelines for the management of hiatal hernia // Surgical endoscopy. 2013. № 27 (12). P. 4409–4428.

References

1. Adamyan AA, Babaev VG, Guseva MB. Biokarbon, sposob ego polucheniya i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya [Biocarbon, the method of its production and the device for its implementation]. Russian Federation Patent na izobreteniyе № 2095464. Data registracii 1997.

2. Rozenfel'd II, Chilikina DL. Laparoskopicheskaya plastika pri bol'shix i gigantskix gry'zhax pishhevodnogo otverstiya diafragmy'. [Laparoscopic plastic surgery for large and giant hernia of the esophageal opening of the diaphragm]. Materialy` Mezhdunarodnogo molodyozhnogo foruma posvyashhennogo 80-letnemu yubileyu Stavropol'skogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta «Nedelya nauki – 2018». Stavropol': FGBOU VO Stavropol'skij GMU Minzdrava Rossii; 2018. Russian.

3. Rozenfel'd II, Chilikina DL. Ocenka rezul'tatov ispol'zovaniya setchaty'x implantatov pri alloplastike gry'zh pishhevodnogo otverstiya diafragmy'. [Evaluation of the results of using mesh implants in alloplasty of hiatal hernias]. Issledovaniya i praktika v medicine. 2018;5(4):82-90. Russian.

4. Frantzides CT, Carlson MA, Loizides S. Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. Surgical endoscopy. 2010;24(5):1017-24.

5. Furnée E, Hazebroek E. Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. Surgical endoscopy. 2013;27(11):3998-4008.

6. Granderath FA, Schweiger UM, Kamolz T. Laparoscopic antireflux surgery with routine mesh-hioplasty in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Journal of gastrointestinal surgery. 2002;6(3):347-53.

7. Kohn GP, Price RR, De Meester SR, Zehetner J. Guidelines for the management of hiatal hernia. Surgical endoscopy. 2013;27(12):4409-28.

Библиографическая ссылка:

Розенфельд И.И., Чиликина Д.Л., Беляков К.С., Мороз А.А., Панашук В.О., Кардонова М.А. Репаративная регенерация тканей в грыжевом диафрагмальном дефекте при установке биокарбонного имплантата // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-4.pdf> (дата обращения: 29.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-4*

Bibliographic reference:

Rosenfeld II, Chilikina DL, Belyakov KS, Moroz AA, Panashchuk VO, Kardonova MA. Reparativnaja regeneracija tkanej v gryzhevom diafragmal'nom defekte pri ustanovke biokarbonovogo implantata [Reparative tissue regeneration in hernia diaphragmal defects in a biocarbonic implant unit]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jan 29];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА
(обзор литературы)

З.А. ВОРОНЦОВА, О.Д. ЖИЛЯЕВА, С.Н. ЗОЛОТАРЕВА, В.В. ЛОГАЧЕВА

Федеральное Государственное Бюджетное учреждение ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия,
тел.: +7 (473) 253-02-93, E-mail: histos@vsmaburdenko.ru

Аннотация. В статье представлены данные исследования плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода. **Цель работы** – анализ различных вариантов экспериментального моделирования плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода на животных. Известно, что комплексное изучение плаценты, включающее разнообразные методы исследования возможно только после родов или прерывания беременности. **Результаты и их обсуждение.** Анализ плаценты человека *in vivo* вызывает определенные трудности, так как функциональные методы исследования не дают полной информации о морфологии и функциональных особенностях плаценты, а инвазивные методики, проведенные во время беременности, могут вызвать различные осложнения. Для более глубокого изучения причин формирования плацентарной недостаточности научный и клинический интерес представляет экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода на животных. Анализ литературных данных показал, что существуют различные паттерны плацентарных изменений, связанных с беременностью человека и животными моделями плацентарной недостаточности, индуцированным синдромом задержки развития плода. Большое значение имеет характер, причины развития синдрома, время, продолжительность и тяжесть нарушений кровообращения в плаценте, а также вид и результаты исследований *in vivo* или *in vitro*. Но ни одна животная модельная система полноценно не может копировать плацентарную недостаточность и задержку внутриутробного развития плода человека. **Заключение.** Полученные результаты исследования модельных систем животных дают возможность досконально проанализировать все аспекты проблемы для более глубокого понимания клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в формировании плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода, что в свою очередь внесет определенный вклад в разработку новых методов профилактики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, морфология плаценты, ангиогенез, трансплацентарный транспорт, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода.

EXPERIMENTAL MODELING OF PLACENTAL INSUFFICIENCY AND FETAL
GROWTH RETARDATION SYNDROME
(literature review)

Z.A. VORONTSOVA, O.D. ZHILYAEVA, S. N. ZOLOTAREVA, V.V. LOGACHEVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
Studenstkaya Str., 10, Voronezh, 344036, Russia, tel. (473) 253-02-93, E-mail: histos@vsmaburdenko.ru

Abstract. The article presents data from a study of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome. **The research purpose** is to analyze various variants of experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome in animals. It is known that a comprehensive study of the placenta, including a variety of research methods, is possible only after childbirth or termination of pregnancy. **Results and its discussion.** Analysis of the human placenta *in vivo* causes certain difficulties, since functional research methods do not provide complete information about the morphology and functional characteristics of the placenta, and invasive techniques performed during pregnancy can cause various complications. For a deeper study of the causes of the formation of placental insufficiency, experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome in animals is of scientific and clinical interest. Analysis of the literature data showed that there are different patterns of placental changes associated with human pregnancy and animal models of placental insufficiency induced by fetal growth retardation syndrome. Of great importance is the nature, causes of the development of the syndrome, the time, duration and severity of circulatory disorders in the placenta, as well as the type and results of *in vivo* or *in vitro* studies. But not a single animal model system can fully copy placental insufficiency and intrauterine growth retardation of a human fetus. **Conclusion.** The obtained results of the study of animal model systems make it possible to thoroughly analyze all aspects of the problem

for a deeper understanding of the cellular and molecular mechanisms involved in the formation of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome, which in turn will make a certain contribution to the development of new methods of prevention and treatment of this pathology.

Keywords: experimental modeling, placental morphology, angiogenesis, transplacental transport, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome.

Плацента является провизорным органом, формирование которого происходит в период внутриутробного развития. Структура плаценты определяется процессами имплантации, плацентации, фетализации и тесно связана с ее непосредственными функциями. Выполняя фундаментальную роль основного связующего звена между плодовым и материнским организмами, плацента осуществляет модуляцию иммунного ответа матери для предотвращения иммунологического отторжения, называемого толерантностью, обмен дыхательными газами, водой, ионами, питательными веществами и продуктами метаболизма, а также выработку и секрецию гормонов, цитокинов и других сигнальных молекул, необходимых для поддержания беременности, обеспечения развития и роста плода [15, 23, 54].

Главными субстратами, необходимыми для роста и полноценного развития плода, являются кислород, глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты, а процессы их переноса зависят от морфологических характеристик плаценты, таких как размер, ее морфологическая структура, правильное развитие сосудистого компонента, адекватность кровотока плацентарного сосудистого русла. Другие факторы, включая инсулиноподобные факторы роста, апоптоз, аутофагию и воздействие глюкокортикоидов, также влияют на рост плаценты и транспорт необходимых компонентов. Осложнения беременности и родов, *синдром задержки роста плода* (СЗРП) как правило, являются следствием плацентарной недостаточности и связаны с высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности [13].

Плацентарная недостаточность (ПН) – неспецифический синдром, включающий функциональные и морфологические изменения плаценты, с нарушением компенсаторно-приспособительных реакций фетоплацентарной системы [5, 27].

Литературные данные свидетельствуют о том, что число новорожденных с задержкой внутриутробного роста составляет от 3 до 35% от общего количества родов, в развитых странах 5-10%. Статистически доказано, что в настоящее время более 40% детей уже больны с момента рождения или заболевают в неонатальном периоде, а один из десяти младенцев рожден преждевременно и/или с СЗРП [10, 14, 16, 17, 33].

Эпидемиологические, клинические и экспериментальные исследования ведущих мировых ученых указывают на причинно-следственную связь между патологией фетоплацентарной системы и неблагоприятными исходами для здоровья во взрослом возрасте [11]. В частности выявлена закономерность риска развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, онкологических заболеваний во взрослом возрасте и малой массой тела при рождении [18, 19, 21, 31, 36].

Самые грозные осложнения, связанные с плацентарной недостаточностью – это антенатальная и интранатальная гибель плода. Всемирная статистика свидетельствует о том, что ежегодно эта патология встречается в 2,65 миллионов случаев. При этом, выявленные патологические изменения в плаценте при неблагоприятных исходах для плода, варьируют от 11,2% до 64,8% [2, 9, 22, 24, 25, 29].

Следует отметить, что полноценный морфологический анализ плаценты, включающий макроскопическое, гистологическое, иммуногистохимическое, а при необходимости и молекулярно-генетическое исследование возможен только после родов или прерывания беременности. Изучение плаценты человека *in vivo* вызывает определенные трудности, поскольку функциональные методы исследования не дают полной морфофункциональной характеристики плаценты, а инвазивная методология, проведенная во время беременности, представляет определенный риск, как для матери, так и для плода [32].

Для более углубленного изучения процессов формирования плацентарной недостаточности научный и клинический интерес представляет экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и СЗРП на животных.

По морфологическому сходству плацента высших приматов наиболее сопоставима с плацентой человека, имеющей дискоидную гемомонохориальную структуру, где клетки трофобласта находятся в непосредственном контакте с материнской кровью. Однако приматы, пригодные для экспериментальных исследований, невелики, имеют маленькие плоды и часто прерывают беременность или преждевременно рожают после внутриматочной операции, что ограничивает их использование в плацентарных исследованиях. В том числе и по этой причине транспорт и обмен питательных веществ в плаценте широко изучался у кролика, морской свинки, крысы, мыши [35].

Материнская гипертермия. Согласно данной методике беременных овец подвергают воздействию среды с повышенной температурой и суточным циклом 40°C, далее в течение 12 ч и 35°C в течение 12 ч, начиная с 38 дней беременности и до момента эвтаназии. Овцы могут подвергаться воздействию гипертермией в течение 17 дней (ранняя беременность), 52 дней (средняя беременность) или 96±5 дней (поздняя беременность). Эффект метода заключается в перераспределении кровотока в сторону перифериче-

ской сосудистой системы, следствием чего является снижение кровообращения в маточных и пупочных артериях, уменьшение массы плаценты и формирование СЗРП [56].

Плацентарная эмболия сосудистой сети плаценты направлена на имитацию начала СЗРП на поздних сроках беременности. Эта процедура включает методичное введение микросфер (15 мкм) в течение 10-20 дней через катетер, введенный в пупочную артерию и имплантированный в нисходящую аорту или пупочную вену плода [47]. Микросферы блокируют плацентарные капилляры, вызывая резкое сокращение количества поступающих веществ, что приводит к хронической гипоксии, гипогликемии плода и развитию СЗРП.

Суть метода маточной карункулэктомии в удалении большинства эндометриальных карункулов из матки небеременных овец до зачатия. Хирургическое вмешательство ограничивает число плацентом, формирующихся во время беременности, что ограничивает рост плаценты и влечет за собой развитие СЗРП. В результате экспериментального моделирования плацентарной недостаточности выявлены нарушения трофики и изменение газового состава крови плацентарно-ограниченных плодов овец аналогичные тем, которые получены при кордоцентезе младенцев человека, родившихся с недостаточной массой тела для соответствующего гестационного возраста [58].

Как уже было сказано ранее, внутриутробное развитие плода непосредственно связано с морфологическими характеристиками плаценты. Далее необходимо акцентировать внимание на морфофункциональных изменениях регуляции роста плаценты и ее транспортной способности во время беременности, осложненной СЗРП у человека и животных моделях плацентарной недостаточности.

При беременности у человека Чен и его коллеги обнаружили значительное снижение плотности сосудистого компонента в ворсинках и пролиферацию клеток как в трофобласте, так и в стромальных клеточных компартментах плаценты с СЗРП по сравнению с группой контрольных плацент на сроке от 25 до 41 недели беременности [39]. Согласно другим источникам, в плацентах с СЗРП наблюдалось уменьшение площади поверхности, объема и количества терминальных ворсинок, снижение количества капилляров, а также увеличение толщины обменного барьера в строме плацент по сравнению с плацентами при нормально протекающей беременности [50].

Недостаточное питание морских свинок во время беременности влекло за собой увеличение толщины фетоплацентарного барьера, снижение массы плаценты и площади поверхности, участвующей в обменных процессах на поздних сроках беременности [57]. Напротив, гипоксия во время беременности вызывала уменьшение толщины фетоплацентарного барьера как у человека, так и у морской свинки, что оказывало непосредственное влияние на процессы диффузии питательных веществ [56]. У беременных овец в условиях высокогорья общая поверхность плаценты и поверхность, занятая сосудистой сетью увеличивались пропорционально снижению количества семядолей [53]. Такие морфологические изменения плаценты являются компенсаторными и направлены на улучшение обменных процессов между матерью и плодом, демонстрируя при этом эффективный механизм адаптации к гипобарической гипоксии.

Экспериментальное ограничение размеров плаценты путем хирургического удаления мест имплантации до зачатия, многоплодная беременность или неблагоприятные воздействия внешних факторов на ранних сроках беременности приводит к задержке роста плода, при этом увеличивая не только соотношение массы плода и плаценты, но и плацентарную эффективность в более поздних сроках беременности [43]. И наоборот, повышение соотношение массы плода и плаценты может свидетельствовать об адаптации плода в ответ на малую плаценту, что максимально увеличивает градиент трансплацентарной концентрации питательных веществ в субоптимальных внутриутробных условиях [42].

Морфологическое строение плаценты овец характеризуется наличием плацентом четырех типов (*A, B, C, D*). Фетальная сторона плаценты определяется как тонкая гемофагальная зона, где материнская кровь циркулирует между материнскими криптами и ворсинками плодовой части. Плацентомы типа «*A*» имеют более округлую форму, и гемофагальная зона обращена внутрь основной части плацентомы, в которой только небольшая часть зоны видна снаружи. Плацентомы типа «*D*» имеют более плоскую форму, а гемофагальная зона выворачивается и покрывает всю фетальную поверхность плаценты. Плацентомы типов «*B*» и «*C*» являются промежуточными по степени выворачивания зоны гемофага. При нормально протекающей беременности преобладают плацентомы типа «*A*» и «*B*», на их долю приходится порядка 60% от общего числа. Плацентомы типа «*C*» и «*D*» встречаются чаще при многоплодной беременности и на поздних сроках беременности. Они крупнее, тяжелее и более «изворотливы» по сравнению с плацентомами типа «*A*». Не смотря на разнообразие морфологической структуры плацентом, данные о функциональной дифференцировке в литературных источниках отсутствуют. Существует мнение, что выворот плацентом – это своего рода компенсаторно-адаптационный механизм, направленный на повышение эффективности транспортной функции плаценты. При создании неблагоприятных условий в эксперименте на овцах, таких как недостаточное питание и гипоксия, приводили к увеличению выворачивания плацентом и увеличению доли плацентом типа «*C*» и «*D*». Нарушение кровотока в плаценте путем сдавливания пуповины, ассоциировалось с увеличением доли плацентом типа «*A*» и «*B*» и меньшим количеством плацентом типа «*C*» и «*D*» в поздние сроки беременности. Таким образом, неблагоприятные

внутриутробной среды определяют морфологию плаценты на поздних сроках гестации в зависимости от типа и длительности нарушения кровообращения [59].

В случаях плацентарной недостаточности и СЗРП, по-видимому, наблюдается недостаточное развитие хориального эпителия плаценты. Низкий уровень ветвления ворсинчатого дерева не обеспечивает адекватную трансплацентарную диффузию кислорода за счет уменьшения площади поверхности обмена между материнской и плодовой кровью и приводит к снижению оксигенации плода из крови пуповины. В условиях гипоксии индуцируемый гипоксией фактор (*HIF-1*), состоящий из двух субъединиц *HIF-1 α* и *HIF-1 β* , воздействует на ядро клетки и регулирует экспрессию генов с элементом ответа на гипоксию (*HRE*). Далее запускаются механизмы в целях увеличения оксигенации (эритропоэз, ангиогенез и вазодилатация), снижения потребности в кислороде (повышенный гликолиз в сочетании со сниженным окислительным метаболизмом) и регуляции клеточного цикла, апоптоза и аутофагии. Исследования *In vitro* показали, что гипоксия может влиять на пролиферацию, дифференцировку и инвазию клеток цитотрофобласта. После трехдневного воздействия низкого содержания кислорода наблюдалось снижение экспрессии мРНК *HIF-1 α* и неизменная экспрессия мРНК *HIF-2 α* в культивируемых мышечных эктоплацентарных колбочках. Гипоксия способствовала увеличению транскрипции и сдвигу соотношения ангиопоэтин-1: ангиопоэтин-2 в пользу ангиопоэтина-2, в следствие чего наблюдался нестабильный ангиогенез и ремоделирование сосудов [1, 4, 8].

Морфологические исследования плаценты человека показывают, что физиологическое ремоделирование материнской маточной сосудистой сети в спиральные артерии является недостаточным при беременности осложненной СЗРП из-за неадекватной инвазии трофобласта. Это приводит к тому, что материнская кровь поступает в плаценту с аномально высокой скоростью, что вызывает повреждение ворсинок плаценты и может нанести вред эндокринной и транспортной функциям плаценты. Интенсивность иммуностейнирования *VEGF-A* в синцитиотрофобласте была достоверно снижена в ворсинчатой ткани плаценты при беременности, осложненной СЗРП и преэклампсией, по сравнению с контрольной группой. Однако с помощью метода иммуногистохимии было выявлено, что экспрессия *VEGF-A* и *bFGF* (основной фактор роста фибробластов) была значительно выше в клетках цитотрофобласта, синцитиотрофобласта, цитотрофобласта якорных ворсин, гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, клетках стромы ворсин хориона и эндотелиальных клетках сосудов ворсин плаценты СЗРП по сравнению с клетками плаценты при нормально протекающей беременности [6,7]. Это свидетельствует о том, что эти факторы играют определенную роль в стимуляции активности пролиферации эндотелиальных клеток, миграции и патологического ангиогенеза. Аналогично, у овец гипертермия-индуцированное ограничение плаценты приводило к увеличению маточного кровотока и увеличению экспрессии *VEGF*, ангиопоэтина-1, ангиопоэтина-2 и *TIE-2* в фетальной части (семядоли) плаценты в начале беременности, а также к снижению экспрессии *FLT-1* и *FLK-1* в семядольной ткани в середине беременности. Это свидетельствует о дезорганизованной капилляризации и патологическим ангиогенезе, а также о компенсаторно-приспособительных реакциях в плаценте, направленных на увеличение поступления питательных веществ и кислорода к плоду в виду недостаточности материнского кровообращения, которое не поддерживает плацентарный и фетальный рост [59]. Изменения экспрессии факторов роста эндотелия сосудов может способствовать патологическому развитию сосудов плаценты, и соответственно формированию плацентарной недостаточности, что в конечном итоге, приведет к возникновению СЗРП [3, 26, 28].

Отмечено, что экспрессия мРНК плацентарного *IGF-I* (инсулиноподобный фактор роста) была ниже в группах с ограничением роста по сравнению с нормальными беременностями [34]. Аналогично, экспрессия мРНК *IGF1*, белка *IGFBP1* и человеческого плацентарного гормона роста была значительно ниже в плацентах беременных с СЗРП по сравнению с таковой в плацентах плодов с нормальным ростом. Однако у овец экспрессия мРНК карункула *IGF1* была повышена на 90-й день беременности в плацентах, индуцированной гипертермией, по сравнению с контрольной группой. Экспрессия мРНК семядоли *IGF2* и белка *IGFBP4* также была повышена на 55-й день беременности в этих плацентах. Напротив, материнская гипоксия у мышей с середины до конца гестации приводила к снижению экспрессии плацентарных мРНК *IGF2*, *IGF1R* и *IGF2R* [1, 30].

Плаценты у женщин с беременностью, осложненной СЗРП, демонстрируют повышенную активность апоптоза по сравнению с плацентами нормально протекающей беременности. В культивированных трофобластах, подвергавшихся только гипоксическому воздействию, выявлена повышенная регуляция активности *p53* и экспрессии *BCL-2*-подобного белка 4 (*BAX*), а также снижение экспрессии антиапоптотического *BCL-2*, что также способствовало апоптозу. Гипоксия, затем повторная оксигенация приводит к еще более выраженному апоптозу, регулируемому повышенной экспрессией проапоптотических мРНК *BAX* и *Bcl-2* гомологичного антагониста (*BAK*) и сниженной экспрессией мРНК *BCL-2* в ворсинчатых тканях плаценты человека [12, 44].

Женщины с СЗРП имели повышенные плацентарные уровни белков, связанных с аутофагией, включая *LC3B-II*, Беклин-1, *DRAM* и *p53U* по сравнению с пациентками, у которых беременность проте-

кала без осложнений [45]. Кроме этого, исследования ученых обнаружили, что гипоксия индуцирует апоптотические и аутофагические изменения в первичных цитотрофобластах человека [38].

Имеются данные, что воздействие недоедания на беременную овцу в течение периода, выходящего за пределы предимплантационного периода, приводит к снижению экспрессии или активности плацентарного *11βhsd2* [51]. У мышей материнская гипоксия в период от середины до конца гестации приводила к снижению экспрессии мРНК плацентарного *глюкокортикоидного рецептора* (ГР), а также мРНК плацентарного *11βhsd2* и экспрессии белка. Предшествовавшие исследование *Mericq et al.* обнаружило более низкую экспрессию и активность *11βhsd1* в хорионических и базальных пластинках плацент женщин с доношенными новорожденными, но недостаточной массой тела, по сравнению с плацентами новорожденных с нормальной массой тела, соответствующей гестационному возрасту. Это позволяет предположить возможный компенсаторный механизм снижения более высоких концентраций кортизола у плодов с СЗРП [20, 51].

Изменения в плацентарном транспорте глюкозы были вовлечены в неблагоприятные перинатальные условия, такие как СЗРП и гипоксия плода [60]. Поскольку транспорт глюкозы зависит от градиента концентрации глюкозы от матери к плоду, во время беременности с СЗРП значительно увеличивается трансплацентарный градиент глюкозы, соответственно и поглощение глюкозы через плаценту, это является наглядным примером адаптационных способностей маловесного плода к ограниченному размеру плаценты [49]. У карункулэктомированных овцематок с меньшей плацентой и большей долей плацентом типа «D» скорость переноса глюкозы к плоду на грамм плаценты больше, чем в контроле. В плаценте человека экспрессия мРНК *GLUT3* (трансмембранного белка переноса глюкозы) и обилие белка в трофобласте в материнской части плаценты были повышены в доношенной плаценте с СЗРП по сравнению с плацентой при не осложненной беременности [46]. Повышенная плацентарная экспрессия *GLUT3* была связана с повышенной активацией плацентарного *HIF-1α*, что позволяет предположить, что гипоксия может играть определенную роль в регуляции уровня *GLUT3*. Однако экспрессия мРНК *GLUT1* плаценты была снижена в материнской части плаценты с СЗРП, а экспрессия мРНК *GLUT4* была увеличена в фетальной части плаценты по сравнению с контрольными беременностями, хотя не было никакой разницы в содержании белка *GLUT1* или *GLUT4* плаценты между группами беременных, получавших лечение [46]. Также, иммунокомпетентность *GLUT1*, но не *GLUT3* в терминальных ворсинках тяжелых случаев преэклампсии (как с СЗРП, так и без него) была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой [41]. У мышей материнская гипоксия в период от середины до конца гестации приводила к снижению экспрессии плацентарной мРНК *GLUT1* и белка у женских плодов, но не к изменению экспрессии плацентарной мРНК *GLUT3* как у женских, так и у мужских плодов [40]. Экспрессия мРНК *GLUT8* в плаценте и обилие белка были снижены на поздних сроках беременности в овечьей модели СЗРП, вызванной плацентарной недостаточностью, что может частично способствовать дефициту транспорта глюкозы в плаценте, возникающему в этой модели [58, 59]. Взятые вместе, эти данные наряду с системами транспорта аминокислот и жирных кислот, упомянутыми ниже, предполагают, что регуляция транспорта питательных веществ при беременности, осложненной СЗРП может зависеть от времени и типа нарушения плацентарного кровообращения и быть видоспецифичной, а также иметь отличия от исследований *in vivo* и *in vitro*.

Работы, исследовавшие транспорт аминокислот в плаценте показали, что в плаценте с СЗРП поражаются различные транспортные системы аминокислот. Наблюдается значительное снижение соотношения трансплацентарного потока/фетального оборота незаменимых аминокислот. Например, было обнаружено снижение поглощения лейцина и лизина в везикулах плаценты с СЗРП человека, что свидетельствует о снижении активности плацентарных транспортеров катионных и нейтральных аминокислот. Точно так же наблюдалось снижение потока материнского лейцина в плаценту и плод в модели гипертермии овец. Однако исследования концентрации аминокислот в плазме крови плода дали неубедительные результаты. Хотя более ранние сообщения показали снижение концентрации аминокислот в плазме плода, последующие исследования на людях и животных показали сохранение или увеличение концентрации аминокислот [55]. У плодов овец с выраженной гипотрофией (масса плаценты и плода снижены на 40-60%), поглощение пуповиной кислорода, глюкозы и незаменимых аминокислот значительно снижается, тогда как соотношение концентрации аминокислот, транспортируемых от плаценты к плоду, показывает нормальные или повышенные концентрации плода по сравнению с контрольными плодами [56]. Предыдущее исследование показало, что трансплацентарный и общий плацентарный клиренс аналога аминокислоты с разветвленной цепью аминокислоты-1-карбоновой кислоты на 100 г плаценты, был значительно снижен в овечьей модели с СЗРП, индуцированной гипертермией, что свидетельствует о нарушении транспорта плацентарных аминокислот [55].

У человека при нормально протекающей беременности было выявлено, что активность системы транспортера наиболее высока у самых маловесных детей на миллиграмм микроворсинчатого белка. Напротив, активность транспортера плацентарной системы была не только снижена при СЗРП по сравнению с нормальной беременностью, но и коррелировала с тяжестью СЗРП. Экспрессия мРНК *SNAT2* пла-

центры и иммунная окраска синцитиотрофобластов были значительно снижены в плацентах с СЗРП со сниженным пуповинным кровотоком по сравнению с контрольными плацентами [48]. У мышей материнская гипоксия в период от середины до конца гестации приводила к увеличению экспрессии мРНК *GLUT1* в плаценте у плодов женского пола, но не к изменению экспрессии мРНК *SNAT4* в плаценте. Также наблюдалось снижение экспрессии плацентарной мРНК *SNAT2* как у женских, так и у мужских плодов [40]. Интересно, что экспрессия мРНК плацентарных *LAT-1* и *LAT-2* была повышена у плодов овец с умеренной гипотрофией, где масса плаценты и плода была снижена на 25% по сравнению с плацентами контрольной группы.

При исследовании транспорта жирных кислот обнаружено, что гипоксия усиливает экспрессию белков *FABP1,3* и *4* в трофобластах терминальных ворсин плаценты человека. Предполагают, что *FABPs* играют определенную роль в накоплении жира в гипоксической плаценте [37]. Также, гипоксия приводила к увеличению экспрессии *FATP2* и снижению экспрессии *FATP4* в культивируемых трофобластах терминальных ворсин человека [52]. Однако экспрессия мРНК *CD36* плаценты оставалась неизменной у женщин, беременность которых осложнилась СЗРП.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что существуют различные паттерны плацентарных изменений, связанных с беременностью человека и животными моделями плацентарной недостаточности, индуцированным СЗРП. Эти различия могут зависеть от характера, времени, продолжительности и тяжести нарушения кровообращения в плаценте, вида и результатов исследований *in vivo* или *in vitro*. Но ни одна животная модельная система полноценно не может воссоздать СЗРП человека. Тем не менее, животные модельные системы позволяют нам досконально проанализировать все аспекты проблемы, для более глубокого понимания клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в формировании плацентарной недостаточности и СЗРП, и способствовать разработке новых методов профилактики и лечения данной патологии.

Литература

1. Ажибеков С.А., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Влияние генов энергетического обмена на метаболизм липидов при беременности, осложненной формированием синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 6. С. 9–13.
2. Атаева Ф.Н. К вопросу о факторах формирования синдрома задержки развития плода. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник материалов XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием / под ред. Железнова Л.М., Разина М.П., Прокопьева Е.С., 2018. С. 32–33.
3. Боцьковская М.А., Чистякова Г.Н., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности клинико-иммунологической адаптации глубоко недоношенных детей с синдромом задержки роста плода // Евразийский союз ученых. 2018. № 3-1 (48). С. 21–25.
4. Вишнякова П.А., Суханова Ю.А., Микаелян А.Г., Булатова Ю.С., Пятаева С.В., Балашов И.С., Боровиков П.И., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции // Акушерство и гинекология. 2018. № 6. С. 31–36.
5. Гаджиева М.Т. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе отслойки плодных оболочек и хориона/плаценты // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. № 4. С. 100–108.
6. Говоруха И.Т., Железная А.А., Шаров К.В. Результативность использования биохимических маркеров пренатального скрининга для выявления синдрома задержки роста плода // Медико-социальные проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 3. С. 16–19.
7. Говоруха И.Т., Шаров К.В., Лунева Н.Н. Тактика ведения беременной с синдромом задержки роста плода на основании оценки ангиогенного коэффициента (клинический случай) // Медико-социальные проблемы семьи. 2020. Т. 25, № 1. С. 127–134.
8. Гусар В.А., Тимофеева А.В., Кан Н.Е., Чаговец В.В., Ганичкина М.Б., Франкевич В.Е. Профиль экспрессия плацентарных микрорнк - регуляторов окислительного стресса при синдроме задержки роста плода // Акушерство и гинекология. 2019. № 1. С. 74–80.
9. Демина Т.Н., Фирсова Н.А., Джеломанова С.А. Синдром задержки развития плода у беременных с антифосфолипидным синдромом // Медико-социальные проблемы семьи. 2017. Т. 22, № 2. С. 43–48.
10. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., Коляда Е.В. Клинико-анамнестические особенности, осложнения беременности и исходы родов при синдроме задержки роста плода // Уральский медицинский журнал. 2019. № 12. С. 70–74.
11. Долгушина В.Ф., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В., Коляда Е.В., Асташкина М.В. Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 4 (42). С. 29–35.

12. Ефремова О.А. Изучение ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с развитием синдрома задержки роста плода 2-3 степени // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. Т. 6, № 1. С. 37–50.
13. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности // Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 4. С. 8–14.
14. Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Ильина Н.Д., Горюнова А.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода: современное состояние проблемы // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020. № 2. С. 134–136.
15. Зенкина В.Г., Сахоненко В.А., Зенкин И.С. Патоморфологические особенности плаценты на разных этапах гестации // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 6.
16. Ивих К.А., Коростелева Е.С. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с синдромом задержки роста плода // Innova. 2017. № 3 (8). С. 28–30.
17. Ивих К.А., Кращенко А.А. Оценка анамнеза и особенности течения беременности у женщин с синдромом задержки роста плода. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, 2019. С. 19–20.
18. Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при синдроме задержки внутриутробного развития плода // Справочник врача общей практики. 2017. № 4. С. 25–30.
19. Маркин Л.Б., Матвиенко О.А. Особенности ультразвуковой диагностики при синдроме задержки роста плода (СЗРП) // Здоровье женщины. 2018. № 9 (135). С. 19.
20. Мирющенко М.М. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска: автореф. дис. ... к.м.н. Москва: Первый московский государственный мед. ун-т. им. И.М. Сеченова, 2017.
21. Мурашко А.В., Симонова М.С., Горюнова А.Г. Гемостазиологические показатели у беременных женщин с артериальной гипертензией и синдромом задержки развития плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5, № 1. С. 9–11.
22. Рыхлов А.С., Родин П.В., Кучерявенков М.А., Сацкевич В.Ю. Дифференциальная диагностика синдрома внутриутробной задержке развития плода. В сборнике: Актуальные проблемы ветеринарной медицины, пищевых и биотехнологий. Материалы Международной научно-практической конференции, 2018. С. 98–102.
23. Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение // Медицинский алфавит. 2020. № 4. С. 6–10.
24. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. №3-1. С. 77–81.
25. Ульянина Е.В., Акопян Г.В., Ахмадеев Н.Р. Комплексный подход в диагностике синдрома задержки развития плода // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 151–154.
26. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме задержки роста плода // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 52–55.
27. Фартунина Ю.В. Состояние маточно-плацентарного кровотока при синдроме задержки роста плода. В сборнике: Материалы XVI итоговой научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, 2018. С. 54–57.
28. Фартунина Ю.В., Коляда Е.В., Вереина Н.К., Долгушина В.Ф. Состояние гемостаза у беременных с синдромом задержки роста плода // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. № 2. С. 36–37.
29. Фирсова Н.А., Демина Т.Н., Железная А.А. Роль материнской и фетальной тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода и фетальной тромботической васкулопатии // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. № 2. С. 19–20.
30. Хачатрян З.В., Ломова Н.А., Хачатурян А.А., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 27–32.
31. Хурасева А.Б., Кузнецова И.В. Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики // Медицинский алфавит. 2019. Т. 4, № 33 (408). С. 15–30.
32. Чурносков М.И., Кокорина О.С. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, №1. С. 27–32.
33. Шакая М.Н., Крог-Йенсен О.А., Ионов О.В. Особенности течения неонатального периода у новорожденных от осложненных многоплодных беременностей с синдромами фето-фетальной трансфузии и селективной задержки роста плода // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 4. С. 58–62.

34. Akram S.K., Sahlin L., Ostlund E., Hagenas L., Fried G., Soder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population // *Horm. Res. Paediatr.* 2011. Vol. 75. P. 131–137.
35. Barker D.J., Gelow J., Thornburg K., Osmond C., Kajantie E., Eriksson J.G. The early origins of chronic heart failure: Impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood // *Eur. J. Heart Fail.* 2010. Vol. 12. P. 819–825.
36. Barker D.J.P., Thornburg K.L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review // *Placenta.* 2013. Vol. 34. P. 841–845.
37. Biron-Shental T., Schaiff W.T., Ratajczak C.K., Bildirici I., Nelson D.M., Sadovsky Y. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 197. P. 1–6.
38. Chen B., Longtine M.S., Nelson D.M. Hypoxia induces autophagy in primary human trophoblasts // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153. P. 4946–4954.
39. Chen C.P., Bajoria R., Aplin J.D. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. P. 764–769.
40. Cuffe J.S., Walton S.L., Singh R.R., Spiers J.G., Bielefeldt-Ohmann H., Wilkinson L., Little M.H., Moritz K.M. Mid- to late term hypoxia in the mouse alters placental morphology, glucocorticoid regulatory pathways and nutrient transporters in a sex-specific manner // *J. Physiol.* 2014. Vol. 592. P. 3127–3141.
41. Dubova E.A., Pavlov K.A., Kulikova G.V., Shchegolev A.I., Sukhikh G.T. Glucose transporters expression in the placental terminal villi of preeclampsia and intrauterine growth retardation complicated pregnancies // *Health.* 2013. Vol. 5. P. 100–104.
42. Fowden A.L., Forhead A.J., Coan P.M., Burton G. The placenta and intrauterine programming // *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20. P. 439–450.
43. Fowden A.L., Ward J.W., Wooding F.P.B., Forhead A.J., Constancia M. Programming placental nutrient transfer capacity // *J. Physiol.* 2006. Vol. 572. P. 5–15.
44. Hung T.H., Chen S.F., Liou J.D., Hsu J.J., Li M.J., Yeh Y.L., Hsieh T.T. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta // *Placenta.* 2008. Vol. 29. P. 565–583.
45. Hung T.H., Chen S.F., Lo L.M., Li M.J., Yeh Y.L., Hsieh T.T. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies // *PLoS One.* 2012. Vol. 7.
46. Janzen C., Lei M.Y., Cho J., Sullivan P., Shin B.C., Devaskar S.U. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction // *Placenta.* 2013. Vol. 34. P. 1072–1078.
47. Louey S., Cock M.L., Stevenson K.M., Harding R. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep // *Pediatr. Res.* 2000. Vol. 48. P. 808–814.
48. Mando C., Tabano S., Pileri P., Colapietro P., Marino M.A., Avagliano L., Doi P., Bulfamante G., Miozzo M., Cetin I. Snat2 expression and regulation in human growth-restricted placentas // *Pediatr. Res.* 2013. Vol. 74. P. 104–110.
49. Marconi A.M., Paolini C.L. Nutrient transport across the intrauterine growth-restricted placenta // *Semin. Perinatol.* 2008. Vol. 32. P. 178–181.
50. Mayhew T.M., Ohadike C., Baker P.N., Crocker I.P., Mitchell C., Ong S.S. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction // *Placenta.* 2003. Vol. 24. P. 219–226.
51. Mericq V., Medina P., Kakariaka E., Marquez L., Johnson M.C., Iniguez G. Differences in expression and activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birth weight and gender // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. P. 419–425.
52. Mishima T., Miner J.H., Morizane M., Stahl A., Sadovsky Y. The expression and function of fatty acid transport protein-2 and -4 in the murine placenta // *PLoS One.* 2011. Vol. 6.
53. Parraguez V.H., Atlagich M., Diaz R., Cepeda R., Gonzalez C., de los Reyes M., Bruzzone M.E., Behn C., Raggi L.A. Ovine placenta at high altitudes: Comparison of animals with different times of adaptation to hypoxic environment // *Anim. Reprod. Sci.* 2006. Vol. 95. P. 151–157.
54. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020. Т. 20, № 1. С. 5–15.
55. Regnault T.R., de Vrijer B., Galan H.L., Wilkening R.B., Battaglia F.C., Meschia G. Umbilical uptakes and transplacental concentration ratios of amino acids in severe fetal growth restriction // *Pediatr. Res.* 2013. Vol. 73. P. 602–611.
56. Regnault T.R.H., de Vrijer B., Galan H.L., Wilkening R.B., Battaglia F.C., Meschia G. Development and mechanisms of fetal hypoxia in severe fetal growth restriction // *Placenta.* 2007. Vol. 28. P. 714–723.

57. Reshetnikova O.S., Burton G.J., Milovanov A.P. Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: The morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994. Vol. 171. P. 1560–1565.

58. Roberts C.T., Owens P.C., Owens J.A. Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea pig // *Placenta.* 2001. Vol. 22. P. 177–185.

59. Sutherland A.E., Crossley K.J., Allison B.J., Jenkin G., Wallace E.M., Miller S.L. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development // *Pediatr. Res.* 2012. Vol. 76. P. 689–696.

60. Vonnahme K.A., Arndt W.J., Johnson M.L., Borowicz P.P., Reynolds L.P. Effect of morphology on placentome size, vascularity and vasoreactivity in late pregnant sheep // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 79. P. 976–982.

61. Zamudio S., Torricos T., Fik E., Oyala M., Echalar L., Pullockaran J., Tutino E., Martin B., Belliappa S., Balanza E. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth // *PLoS One.* 2010. Vol. 5.

References

1. Azhibekov SA, Putilova NV, Tret'jakova TB, Pestrjaeva LA. Vlijanie genov jenergeticheskogo obmena na metabolizm lipidov pri beremennosti, oslozhennoj formirovanijem sindroma zaderzhki rosta ploda [Influence of energy exchange genes on lipid metabolism in pregnancy complicated by the formation of fetal growth retardation syndrome]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(6):9-13. Russian.

2. Ataeva FN. K voprosu o faktorah formirovanija sindroma zaderzhki razvitija ploda. V sbornike: Molodezh' i medicinskaja nauka v XXI veke [On the factors of formation of fetal development delay syndrome. In the collection: Youth and medical science in the XXI century. Collection of materials of the XIX All-Russian Scientific Conference of Students and Young Scientists with International participation]. *Sbornik materialov XIX Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem.* pod red. Zheleznova LM, Razina MP, Prokop'eva ES.; 2018. Russian.

3. Boc'kovskaja MA, Chistjakova GN, Shamova KP, Bychkova SV. Osobennosti kliniko-immunologicheskoy adaptacii gluboko nedonoshennyh detej s sindromom zaderzhki rosta ploda [Features of clinical and immunological adaptation of deeply premature infants with fetal growth retardation syndrome]. *Evrazijskij sojuz uchenyh.* 2018;3-1(48):21-5. Russian.

4. Vishnjakova PA, Suhanova JuA, Mikaeljan AG, Bulatova JuS, Pjataeva SV, Balashov IS, Borovikov PI, Tetrushvili NK, Vysokih MJu. Sindrom zaderzhki rosta ploda i markery mitohondrial'noj disfunkcii [the Syndrome of delayed fetal growth and markers of mitochondrial dysfunction]. *Akusherstvo i ginekologija.* 2018;6:31-6. Russian.

5. Gadzhieva MT. Sovremennye predstavlenija ob jepidemiologii, jetiologii i patogeneze otslojki plodnyh obolochek i horiona/placenty [Modern ideas about the epidemiology, etiology and pathogenesis of fetal membranes and chorion]. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. NI. Pirogova.* 2016;4:100-8. Russian.

6. Govoruha IT, Zheleznaia AA, Sharov KV. Rezul'tativnost' ispol'zovanija biohimicheskikh markerov prenatal'nogo skrininga dlja vyjavlenija sindroma zaderzhki rosta ploda [Effectiveness of the use of biochemical markers of prenatal screening for the detection of fetal growth retardation syndrome]. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2020;25(3):16-9. Russian.

7. Govoruha IT, Sharov KV, Luneva NN. Taktika vedenija beremenoj s sindromom zaderzhki rosta ploda na osnovanii ocenki angiogennoho koeficienta (klinicheskij sluchaj) [Tactics of management of a pregnant woman with fetal growth retardation syndrome based on the assessment of the angiogenic coefficient (clinical case)]. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2020;25(1):127-34. Russian.

8. Gusar VA, Timofeeva AV, Kan NE, Chagovec VV, Ganichkina MB, Frankevich VE. Profil' jekspressija plancentarnyh mikronk - reguljatorov oksiditel'nogo stressa pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Profile expression of placental microrna regulators of oxidative stress in fetal growth retardation syndrome]. *Akusherstvo i ginekologija.* 2019;1:74-80. Russian.

9. Demina TN, Firsova NA, Dzhelomanova SA. Sindrom zaderzhki razvitija ploda u beremennyh s antifosfolipidnym sindromom [Fetal development delay syndrome in pregnant women with antiphospholipid syndrome]. *Mediko-social'nye problemy sem'i.* 2017;22(2):43-8. Russian.

10. Dolgushina VF, Vereina NK, Fartunina JuV, Nadvikova TV, Koljada EV. Kliniko-anamnesticheskie osobennosti, oslozhenija beremennosti i ishody rodov pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Clinical and anamnestical features, pregnancy complications and birth outcomes in fetal growth retardation syndrome]. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2019;12:70-4. Russian.

11. Dolgushina VF, Fartunina JuV, Nadvikova TV, Koljada EV, Astashkina MV. Rannij i pozdnij sindrom zaderzhki rosta ploda: osobennosti techenija beremennosti i perinatal'nye is-hody [Early and late fetal growth retardation syndrome: features of pregnancy and perinatal outcomes]. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2019;4(42):29-35. Russian.

12. Efremova OA. Izuchenie associacii polimorfnyh lokusov genov folatnogo cikla s razvitiem sindroma zaderzhki rosta ploda 2-3 stepeni [Study of the association of polymorphic loci of folate cycle genes with the

development of fetal growth retardation syndrome of 2-3 degrees]. Nauchnye rezultaty biomedicinskih issledovanij. 2020;6(1):37-50. Russian.

13. Zhelezova ME, Zefirova TP, Kanjukov SS. Zaderzhka rosta ploda: sovremennye podhody k diagnostike i vedeniju beremennosti [Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy]. Prakticheskaja medicina. 2019;17(4):8-14. Russian.

14. Zarubina EN, Semenova AL, Il'ina ND, Gorjunova AG. Sindrom zaderzhki vnutritrobnogo rosta ploda: sovremennoe sostojanie problemy [Syndrome of intrauterine growth delay: the current state of the problem]. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2020;2:134-6. Russian.

15. Zenkina VG, Sahonenko VA, Zenkin IS. Patomorfologicheskie osobennosti placenty na raznyh jetapah gestacii [Pathomorphological features of the placenta at different stages of gestation]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2019;6. Russian.

16. Ivih KA, Korosteleva ES. Kliniko-anamnesticheskaja harakteristika zhenshhin s sindromom zaderzhki rosta ploda [Clinical and anamnestic characteristics of women with fetal growth retardation syndrome]. Innova. 2017;3(8):28-30. Russian.

17. Ivih KA, Krashhenko AA. Ocenka anamneza i osobennosti techenija beremennosti u zhenshhin s sindromom zaderzhki rosta ploda [Evaluation of the anamnesis and features of the course of pregnancy in women with fetal growth retardation syndrome. In the collection: Youth and medical science in the XXI century]. V sbornike: Molodezh' i medicinskaja nauka v XXI veke. Sbornik trudov XX Vserossijskoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem, 2019. Russian.

18. Klimov VA. Jendotelial'naja disfunkcija pri sindrome zaderzhki vnutritrobnogo razvitija ploda [Endothelial dysfunction in the syndrome of intrauterine development delay of the fetus]. Spravochnik vracha obshhej praktiki. 2017;4:25-30. Russian.

19. Markin LB, Matvienko OA. Osobennosti ul'trazvukovoj diagnostiki pri sindrome za-derzhki rosta ploda (SZRP) [Features of ultrasound diagnostics in fetal growth retardation syndrome (SDRP)]. Zdorov'e zhenshhiny. 2018;9(135):19. Russian.

20. Mirjushhenko MM. Prognozirovanie sindroma zaderzhki rosta ploda u beremennyh vysokogo riska [Prognosis of fetal growth retardation syndrome in high-risk pregnant women] [dissertation]. Moscow: Pervyj moskovskij gosudarstvennyj med. un-t. im. IM. Sechenova; 2017. Russian.

21. Murashko AV, Simonova MS, Gorjunova AG. Gemostaziologicheskie pokazateli u beremennyh zhenshhin s arterial'noj gipertenziej i sindromom zaderzhki razvitija ploda [Hemostasiological indicators in pregnant women with arterial hypertension and fetal development delay syndrome]. Arhiv akusherstva i ginekologii im. VF. Snegireva. 2018;5(1):9-11. Russian.

22. Ryhlov AS, Rodin PV, Kucherjavenkov MA, Sackevich VJu. Differencial'naja diag-nostika sindroma vnutritrobnog zaderzhke razvitija ploda [Differential diagnosis of intrauterine fetal development delay syndrome. In the collection: Actual problems of veterinary medicine, food and biotechnology]. V sbornike: Aktual'nye problemy veterinarnoj mediciny, pishhevyy i biotehnologij. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2018. Russian.

23. Tapol'skaja NI, Mel'nikov KN, Kuznecova IA, Glushakov RI. Placentarnaja nedostatoch-nost' i sindrom zaderzhki rosta ploda: jetiologija, profilaktika, lechenie [Placental insufficiency and a syndrome of delayed growth of the fetus: etiology, prevention, treatment]. Medicinskij alfavit. 2020;4:6-10. Russian.

24. Tumanova UN, Shhegolev AI. Porazhenija placenty v geneze mertvorozhdenija (obzor literatury) [Lesions of the placenta in the Genesis of stillbirth (literature review)]. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2017;3:77-81. Russian.

25. Ul'janina EV, Akopjan GV, Ahmadeev NR. Kompleksnyj podhod v diagnostike sindroma zaderzhki razvitija ploda [Complex approach in the diagnosis of fetal development delay syndrome]. Prakticheskaja medicina. 2018;6:151-4. Russian.

26. Ul'janina EV, Ahmadeev NR. Diagnosticheskaja cennost' sosudistogo jendotelial'nogo faktora rosta pri sindrome zaderzhki rosta ploda [Diagnostic value of vascular endothelial growth factor in fetal growth retardation syndrome]. Prakticheskaja medicina. 2018;6:52-5. Russian.

27. Fartunina JuV. Sostojanie matochno-placentarnogo krovotoka pri sindrome zaderzhki rosta ploda [The state of utero-placental blood flow in fetal growth retardation syndrome]. V sbornike: Materialy XVI itogovoj nauchno-prakticheskoy konferencii molodyh uchenyh i specialistov; 2018. Russian.

28. Fartunina JuV, Koljada EV, Vereina NK, Dolgushina VF. Sostojanie gemostaza u beremennyh s sindromom zaderzhki rosta ploda [The state of hemostasis in pregnant women with fetal growth retardation syndrome]. Akusherstvo i ginekologija Sankt-Peterburga. 2019;2:36-7. Russian.

29. Firsova NA, Demina TN, Zheleznaja AA. Rol' materinskoj i fetal'noj trombofilii v razvitii sindroma zaderzhki rosta ploda i fetal'noj tromboticheskoy vaskulopatii [The role of maternal and fetal thrombophilia in the development of fetal growth retardation syndrome and fetal thrombotic vasculopathy]. Akusherstvo i ginekologija Sankt-Peterburga. 2018;2:19-20. Russian.

30. Hachatrijan ZV, Lomova NA, Hachaturjan AA, Tjutjunnik VL, Kan NE. Profilaktika zaderzhki rosta ploda pri placentarnoj nedostatochnosti [Prevention of fetal growth retardation in placental insufficiency]. Medicinskij sovet. 2018;13:27-32. Russian.

31. Huraseva AB, Kuznecova IV. Vzaimosvjaz' massy tela pri rozhdenii s riskom serdechno-sosudistoj patologii i vozmozhnosti kardiovaskuljarnoj profilaktiki [Relationship of body weight at birth with the risk of

cardiovascular pathology and the possibility of cardiovascular prevention]. *Medicinskij alfavit*. 2019;4(408):15-30. Russian.

32. Churnosov MI, Kokorina OS. Geneticheskie issledovanija hronicheskoj placentalnoj nedostatochnosti i sindroma zaderzhki rosta ploda [Genetic studies of chronic placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):27-32. Russian.

33. Shakaja MN, Krog-Jensen OA, Ionov OV. Osobennosti techenija neonatal'nogo perioda u novorozhdennyh ot oslozhnennyh mnogoplodnyh beremennostej s sindromami fetofetal'noj transfuzii i selektivnoj zaderzhki rosta ploda [Features of the course of the neonatal period in newborns from complicated multiple pregnancies with syndromes of fetofetal transfusion and selective fetal growth retardation]. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie*. 2018;6(4):58-62. Russian.

34. Akram SK, Sahlin L, Ostlund E, Hagenas L, Fried G, Soder O. Placental IGF-I, estrogen receptor, and progesterone receptor expression, and maternal anthropometry in growth-restricted pregnancies in the Swedish population. *Horm. Res. Paediatr.* 2011;75:131-7.

35. Barker DJ, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The early origins of chronic heart failure: Impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12:819-25.

36. Barker DJP, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review. *Placenta*. 2013;34:841-5.

37. Biron-Shental T, Schaiff WT, Ratajczak CK, Bildirici I, Nelson DM, Sadovsky Y. Hypoxia regulates the expression of fatty acid-binding proteins in primary term human trophoblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;197:1-6.

38. Chen B, Longtine MS, Nelson DM. Hypoxia induces autophagy in primary human trophoblasts. *Endocrinology*. 2012;153:4946-54.

39. Chen CP, Bajoria R, Aplin JD. Decreased vascularization and cell proliferation in placentas of intrauterine growth-restricted fetuses with abnormal umbilical artery flow velocity waveforms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187:764-9.

40. Cuffe JS, Walton SL, Singh RR, Spiers JG, Bielefeldt-Ohmann H, Wilkinson L, Little MH, Moritz KM. Mid- to late term hypoxia in the mouse alters placental morphology, glucocorticoid regulatory pathways and nutrient transporters in a sex-specific manner. *J. Physiol.* 2014;592:3127-41.

41. Dubova EA, Pavlov KA, Kulikova GV, Shchegolev AI, Sukhikh GT. Glucose transporters expression in the placental terminal villi of preeclampsia and intrauterine growth retardation complicated pregnancies. *Health*. 2013;5:100-4.

42. Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton G. The placenta and intrauterine programming. *J. Neuroendocrinol.* 2008;20:439-50.

43. Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Constancia M. Programming placental nutrient transfer capacity. *J. Physiol.* 2006;572:5-15.

44. Hung TH, Chen SF, Liou JD, Hsu JJ, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Bax, Bak and mitochondrial oxidants are involved in hypoxia-reoxygenation-induced apoptosis in human placenta. *Placenta*. 2008;29:565-83.

45. Hung TH, Chen SF, Lo LM, Li MJ, Yeh YL, Hsieh TT. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies. *PLoS One*. 2012;7.

46. Janzen C, Lei MY, Cho J, Sullivan P, Shin BC, Devaskar SU. Placental glucose transporter 3 (GLUT3) is up-regulated in human pregnancies complicated by late-onset intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013;34:1072-8.

47. Louey S, Cock ML, Stevenson KM, Harding R. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep. *Pediatr. Res.* 2000;48:808-14.

48. Mando C, Tabano S, Pileri P, Colapietro P, Marino MA, Avagliano L, Doi P, Bulfamante G, Miozzo M, Cetin I. Snat2 expression and regulation in human growth-restricted placentas. *Pediatr. Res.* 2013;74:104-10.

49. Marconi AM, Paolini CL. Nutrient transport across the intrauterine growth-restricted placenta. *Semin. Perinatol.* 2008;32:178-81.

50. Mayhew TM, Ohadike C, Baker PN, Crocker IP, Mitchell C, Ong SS. Stereological investigation of placental morphology in pregnancies complicated by pre-eclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2003;24:219-26.

51. Mericq V, Medina P, Kakariaka E, Marquez L, Johnson MC, Iniguez G. Differences in expression and activity of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placentas of term pregnancies according to birth weight and gender. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161:419-25.

52. Mishima T, Miner JH, Morizane M, Stahl A, Sadovsky Y. The expression and function of fatty acid transport protein-2 and -4 in the murine placenta. *PLoS One*. 2011;6.

53. Parraguez VH, Atlagich M, Diaz R, Cepeda R, Gonzalez C, de los Reyes M, Bruzzone ME, Behn C, Raggi LA. Ovine placenta at high altitudes: Comparison of animals with different times of adaptation to hypoxic environment. *Anim. Reprod. Sci.* 2006;95:151-7.

54. Pestrikova TYu, Yurasova EA, Tkachenko VA. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020;20(1):5-15.

55. Regnault TR, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Umbilical up-takes and transplacental concentration ratios of amino acids in severe fetal growth restriction. *Pediatr. Res.* 2013;73;602-11.

56. Regnault TRH, de Vrijer B, Galan HL, Wilkening RB, Battaglia FC, Meschia G. Development and mechanisms of fetal hypoxia in severe fetal growth restriction. *Placenta.* 2007;28:714-23.

57. Reshetnikova OS, Burton GJ, Milovanov AP. Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: The morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171:1560-5.

58. Roberts CT, Owens PC, Owens JA. Maternal food restriction reduces the exchange surface area and increases the barrier thickness of the placenta in the guinea pig. *Placenta.* 2001;22:177-85.

59. Sutherland AE, Crossley KJ, Allison BJ, Jenkin G, Wallace EM, Miller SL. The effects of intrauterine growth restriction and antenatal glucocorticoids on ovine fetal lung development. *Pediatr. Res.* 2012;76:689-96.

60. Vonnahme KA, Arndt WJ, Johnson ML, Borowicz PP, Reynolds LP. Effect of morphology on placentome size, vascularity and vasoreactivity in late pregnant sheep. *Biol. Reprod.* 2008;79:976-82.

61. Zamudio S, Torricos T, Fik E, Oyala M, Echalar L, Pullockaran J, Tutino E, Martin B, Belliappa S, Balanza E. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS One.* 2010;5.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-1-5.pdf> (дата обращения: 01.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-5*

Bibliographic reference:

Vorontsova ZA, Zhilyaeva OD, Zolotareva SN, Logacheva VV. Jeksperimental'noe modelirovanie placentarnoj nedostatochnosti i sindroma zaderzhki rosta ploda (obzor literatury) [Experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2021 [cited 2021 Feb 01];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Ю.Г. ПРИТУЛИНА, С.Е. ПРОКОПЕНКО

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: inf-vgma@rambler.ru

Аннотация. Введение. Вирусные гепатиты в наше время представляют серьезную проблему для мировой системы здравоохранения ввиду повсеместного распространения, высокого уровня заболеваемости, особенно среди лиц работоспособного возраста. Развитие противовирусных препаратов прямого противовирусного действия изменило взгляд на гепатит С. По данным множества исследований, эти препараты позволяют добиться устойчивого вирусологического ответа более чем в 90% случаев. **Цель исследования** – изучение изменения иммунологических показателей у больных с хроническим вирусным гепатитом С, а так же оценка длительности сохранения этих изменений после достижения устойчивого вирусологического ответа. **Материалы и методы исследования.** В ходе исследования было обследовано 52 больных хроническим вирусным гепатитом С, в возрасте от 18 до 67 лет, получавших терапию препаратами прямого противовирусного действия. До её начала и через год после достижения устойчивого вирусологического ответа обследуемым пациентам проводилось исследование ряда иммунологических показателей: уровня Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, натуральных киллеров, NKT-клеток, индекса теста восстановления нитросинего тетразолия, интерлейкинов 2, 4, 10, фактора некроза опухоли- α , γ -интерферона, хемокина CXCL-10 (IP-10). **Результаты и их обсуждение.** В ходе работы удалось установить, что при течении хронического вирусного гепатита С, были выявлены такие изменения, как повышение уровня интерлейкина-4 и хемокина IP-10, снижение у ряда пациентов уровней Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов, натуральных киллеров. Отмечалось выраженное снижение индекса активности нитросинего тетразолия. Кроме того, повышение уровня интерлейкина-4 и хемокина IP-10, снижение количества В-лимфоцитов и натуральных киллеров, а так же индекса активности нитросинего тетразолия сохранялись и через год после достижения устойчивого вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, иммунология, цитокины, лимфоциты.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

Yu.G. PRITULINA, S.E. PROKOPENKO

Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of Infectious Diseases, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: inf-vgma@rambler.ru

Abstract. Introduction. Viral hepatitis is currently a serious problem for the global health system due to its widespread and high incidence. The development of direct antiviral drugs has changed the scientific vision for hepatitis C. According to numerous studies, these drugs can achieve a stable virological response in more than 90% of cases. **The research purpose** was to study the changes in immunological parameters in patients with chronic viral hepatitis C, as well as to assess the duration of preservation of these changes after achieving a stable virological response. **Materials and methods.** The study examined 52 patients with chronic hepatitis C, aged 18 to 67 years, who were treated with direct antiviral drugs. Before its beginning and a year after achieving a stable virological response, the patients were examined for immunological indicators: the level of T-helpers, T-suppressors, B-lymphocytes, natural killers, NKT cells, the index of the nitrobluetetrazole recovery test, interleukins 2, 4, 10, γ -interferon, and chemokine CXCL-10 (IP-10). **Results and its discussion.** During the work, it was found that during the course of chronic viral hepatitis C were detected an increase in the level of interleukin-4 and chemokine IP-10, decrease in the levels of T-helpers, T-suppressors, B-lymphocytes, and natural killers in some patients. It was revealed a reduction in activity index and nitrobluetetrazole. In addition, there were an increase in the level of interleukin-4 and chemokine IP-10, a decrease in the number of B-lymphocytes and natural killers, as well as the activity index of nitrobluetetrazolium persisted a year after achieving a stable virological response.

Keywords: chronic viral hepatitis C, immunology, cytokines, lymphocytes.

Введение. Вирусные гепатиты занимают особое место среди хронически протекающих заболеваний. Особенно это касается вирусных гепатитов, передающиеся парентеральным путем, что обусловлено особенностями их клинического течения, распространенностью стертых, латентно протекающих форм,

трудно диагностируемых, чаще дающих хронизацию процесса и осложняющихся циррозом печени, а в ряде случаев гепатоцеллюлярной карциномой (первичным раком печени) [3, 4, 9]. *Вирусный гепатит С* (ВГС) наряду с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, гепатитом *B* и рядом других инфекционных болезней является глобальной медико-социальной проблемой, нередко приводящей к хроническому заболеванию [4, 9]. Согласно последним оценкам ВОЗ, число больных *хроническим гепатитом С* (ХГС) в мире в 2015 г. составило 71 млн. человек [12]. Заболеваемость ХГС в России, по данным Роспотребнадзора, составляет 58,5 на 100 тыс. случаев [7]. Неблагоприятными исходами ХГС являются *цирроз печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК). Согласно результатам мета-анализа, через 20 лет после инфицирования ЦП формируется в среднем у 16% больных [12, 17]. ЦП может рассматриваться как предраковое состояние, поскольку большинство случаев ГЦК встречаются у пациентов с выраженным фиброзом печени, а риск развития заболевания увеличивается со стадией фиброза. После возникновения цирроза, связанного с ВГС, ГЦК развивается со скоростью до 8% в год (в среднем 1-4%) [6, 9]. Первичный рак печени, который в большинстве случаев представлен ГЦК, является пятой ведущей причиной возникновения злокачественных новообразований и третьей ведущей причиной смерти от них в мире [11], число смертей от первичного рака печени в исходе ХГС во всем мире увеличилось с 87 400 человек в 1990 г. до 342 500 в 2013 г. [13]. В отношении гепатита *C* на трансплантацию печени ежегодно тратится около 300 миллионов долларов, а экономическое бремя расходов на лечение инфицированных пациентов приближается к 9 миллиардам долларов [10, 15]. Согласно проведенным расчетам в России, в 2015 г. от ЦП непосредственно в результате ХГС умерло 14 792 чел., а от ГЦК в результате ХГС – 1635 чел. [6, 14]. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения, в 2016 г. от гепатита *C* умерли приблизительно 399 000 человек, главным образом от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [6, 13].

ВГС обладает тонкими механизмами защиты, позволяющими избежать гуморального и цитотоксического ответа организма. В результате этого, при хронической инфекции ВГС иммунный ответ меняется со временем, и прогрессирование заболевания сопровождается постепенным его ухудшением [8].

С момента открытия вируса гепатита *C* в 1989 году, явившегося предметом изучения молекулярной биологии, усилия по получению надежных систем *in vitro* и поиску лекарства шли параллельно и, безусловно, способствовали высококачественным фундаментальным и клиническим исследованиям. В результате у человечества появились инструменты для лечения хронического гепатита *C* [11]. Развитие *препаратов прямого противовирусного действия* (ПППД) изменило взгляд на гепатит *C*. По данным множества исследований, безинтерфероновая терапия является очень эффективной, позволяя при правильном подборе препаратов добиться *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) более чем в 90% случаев [1, 2, 11].

Цель исследования – изучить изменения иммунологических показателей на фоне хронической инфекции вирусного гепатита *C*, а так же установить, сохраняются ли эти изменения через год после достижения устойчивого вирусологического ответа на фоне терапии препаратами прямого противовирусного действия.

Материалы и методы исследования. В ходе исследования было обследовано 52 больных хроническим вирусным гепатитом *C*, в возрасте от 18 до 67 лет, находившихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в трех лечебно-диагностических учреждениях г. Воронежа: в БУЗ ВО ВОКЦПБС, в БУЗ ВО ВОКИБ и в БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №4» в 2018-2020 гг.

Критериями включения больных в исследование были: 1) наличие подтвержденного хронического вирусного гепатита *C* в фазе репликации до назначения противовирусной терапии (по данным иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции), 2) возраст от 18 до 75 лет, 3) вирусная нагрузка >125 копий/мл до назначения противовирусной терапии. Все больные, вошедшие в исследование, проходили терапию ПППД. Использовались следующие препараты: софосбувир производства «Фармстандарт» (совместно с *Gilead Sciences*), даклатавир фирмы «Фармстандарт», Викайра-ПАК фирмы «*AbbVie Inc.*». Для лечения использовались схемы, имеющиеся в Российских рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом *C* и разработанные *EASL* (Европейской ассоциацией по изучению печени) [4]. В исследование не включались больные с ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, с декомпенсацией хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточностью, беременные и женщины в период лактации.

В ходе работы обследуемые больные с хроническим вирусным гепатитом *C* были разделены на 2 группы (табл. 1).

Всем включенным в исследование больным проводилось исследование ряда иммунологических показателей до и через год после курса лечения препаратами прямого противовирусного действия. Определялись уровни *T*-хелперов, *T*-супрессоров, *B*-лимфоцитов, натуральных киллеров, *NKT*-клеток, активности фагоцитоза, индекса *тест восстановления нитросинего тетразолия* (НСТ), являющегося индикатором содержания нейтрофилов, содержащих активные формы кислорода и способных к бактерицидной активности) и сыворотки для определения интерлейкинов 2, 4, 10, *фактора некроза опухоли-α* (ФНО-α),

γ -интерферона, хемокина CXCL-10 (IP-10). Всем пациентам проводился фиброскан для оценки степени фиброза печени.

Таблица 1

Распределение пациентов на группы

1 группа – до лечения (29 человек)	
Фиброз 0-2	18
Фиброз 3-4	11
2 группа – через 48 недель (или 1 год) после УВО (23 человека)	
Фиброз 0-2	13
Фиброз 3-4	10

Таблица 2

Характеристика показателей больных ХВГС вошедших в исследование

Показатель	Больные хроническим вирусным гепатитом С до назначения ПППД, N=29	Больные хроническим вирусным гепатитом С через год после достижения УВО, N=23
Мужчины, n (%)	11 (37,9%)	11 (47,8%)
Женщины, n (%)	18 (62,1%)	12 (52,2%)
Фиброз печени F=0 баллов METAVIR, n (%)	8 (27,6%)	6 (26,2%)
Фиброз печени F=1 балл METAVIR, n (%)	5 (17,2%)	4 (17,3%)
Фиброз печени F=2 балла METAVIR, n (%)	6 (20,7%)	3 (13,1%)
Фиброз печени F=3 балла METAVIR, n (%)	5 (17,2%)	5 (21,7%)
Фиброз печени F=4 балла METAVIR, n (%)	5 (17,2%)	5 (21,7%)
Генотип 1, n (%)	19 (65,5%)	14 (60,8%)
Генотип 2, n (%)	3 (10,3%)	3 (13,1%)
Генотип 3, n (%)	7 (24,2%)	6 (26,1%)

Для статистического анализа количественных признаков использовали *t*-критерий Стьюдента с уровнем значимости α , равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p < 0,05$, допустимой для проведения медицинских научных исследований. При отсутствии нормального распределения совокупностей применялись непараметрические критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Средние значения были представлены *медианой* (*M*), поскольку распределение исследуемых величин не являлось нормальным, а экстремальные значения переменной оказывают на медиану куда меньшее значение, чем на среднее арифметическое. Средние значения были представлены вместе со *стандартным отклонением* (σ). Для исследования статистической значимости различий результатов использовалась программа SPSS Statistics 25, Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения иммунологических нарушений в крови пациентов с хроническим вирусным гепатитом С до назначения ПППД были выявлены следующие изменения. Изменения интерлейкинового профиля показало, что у 27,6% пациентов выявилось повышение уровня интерлейкина-4. Повышение остальных исследуемых цитокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- α , γ -интерферон) хоть и отмечалось у отдельных пациентов, но было статистически незначимо. Совсем иная картина обнаруживалась при исследовании хемокина IP-10, уровень которого повышался у подавляющего большинства пациентов с хроническим гепатитом С. Так же отмечены сдвиги и среди популяций лимфоцитов: понижение уровня Т-хелперов (27,6%) и Т-супрессоров (27,6%), количества В-лимфоцитов (31%), натуральных киллеров (34,5%), а также выраженное снижение индекса активности НСТ, указывающего на состояние кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов (он был снижен у 75,9% пациентов).

Через год после достижения устойчивого вирусологического ответа (после проведенной терапии ПППД) на фоне отрицательных результатов РНК вируса гепатита С отмечалось улучшение ряда иммунологических показателей, в частности численность популяций Т-хелперов и Т-супрессоров возросла и пришла в норму в большинстве случаев. Однако по-прежнему оставался повышенным уровень интерлейкина-4 (в 27,2% случаев), в то время как другие исследуемые цитокины изменялись лишь в отдельных

случаях, не демонстрируя статистической значимости. Что касается различных популяций лимфоцитов, то, не смотря на годовой период устойчивого вирусологического ответа, уровни *B*-лимфоцитов и натуральных киллеров оставались пониженными (в 39,1% и 43,5% случаев соответственно), уровень хемокина *IP-10* так же снижался, но не достиг нормальных значений. Кроме того, индекс активности НСТ хоть и несколько улучшился, но так же оставался низким в 65% случаев (табл. 3).

Таблица 3

Иммунологические показатели крови у больных ХВГС разного возраста

Показатель	Норма	Больные хроническим вирусным гепатитом <i>C</i> до назначенияПППД, <i>N</i> =29		Больные хроническим вирусным гепатитом <i>C</i> через год после достижения УВО, <i>N</i> =23	
		Медиана, (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	Частота нарушений, %	Медиана, (<i>M</i> ± <i>σ</i>)	Частота нарушений, %
<i>T</i> -хелперы	0,58-1,336	0,8±0,29	27,6*	0,87±0,21	13
<i>T</i> -супрессоры	0,372-0,974	0,4±0,21	27,6*	0,47±0,12	13
<i>B</i> -лимфоциты	0,111-0,369	0,2±0,11	31*	0,18±0,10	39,1*
<i>NK</i> -клетки	0,12-0,369	0,2±0,21	34,5*	0,21±0,14	43,5*
<i>NKT</i> -клетки	0,002-0,09	0,1±0,23	27,6*	0,05±0,02	13
Индекс активности НСТ	2-5	1,5±0,46*	75,9*	1,63±0,41*	65*
γ -интерферон, пг/мл	<20	17,2±1,43	17,2	19,0±7,2	13
Интерлейкин -2, пг/мл	<5	3,7±3,4	13,8	4,0±1,3	8,6
Интерлейкин-4, пг/мл	<2	1,7±1,9	27,6*	1,2±3,1	26,1*
Интерлейкин -10, пг/мл	<5	3,8±2,9	10,3	4,16±2,9	13
ФНО- α , пг/мл	<1	0,34±0,19	13,8	0,25±0,21	17,4
<i>IP-10</i> , пг/мл	145–184,5	561±117*	89,7*	443±96*	86,9*

Примечание: НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия; * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между изучаемыми показателями у обследованных пациентов и нормой

Зависимости выраженности иммунологических нарушений от степени фиброза и генотипа вируса мы не выявили. Они отмечались как у пациентов с фиброзом *F0*, так и у больных с другими степенями фиброза.

Таким образом, мы выявили изменения в иммунологических показателях больных хроническим вирусным гепатитом *C*, некоторые из которых приходили в норму через год после достижения устойчивого вирусологического ответа на фоне применения препаратов прямого противовирусного действия. В то же время другие сохранялись и через год после достижения устойчивого вирусологического ответа при отсутствии определяемой методом полимеразной цепной реакции РНК вируса в крови.

Такие изменения иммунологических показателей, как снижение популяций *T*-хелперов, *NK*-клеток, *B*-лимфоцитов, являются закономерными для хронической, длительно протекающей инфекции и говорят, возможно, о некотором «истощении» функциональных возможностей иммунной системы. Вероятно, это связано с патогенезом хронического гепатита *C*. Высокая скорость мутаций и динамичная эволюция пула «квазивидов» вируса являются факторами, позволяющими вирусу гепатита *C* эффективно накапливать адаптивные мутации, способствующие выживанию вируса под селективным давлением иммунной системы и хронизации процесса [16]. Иммунная система вынуждена «подбирать» всё новые и новые антитела к изменяющемуся вирусу, и в какой-то момент, вероятно, происходит её истощение. Причём часть этих изменений, согласно нашей работе, сохранялись по крайней мере на протяжении года после достижения устойчивого вирусологического ответа. Мы планируем продолжить работу, чтобы накопить больше материалов, увеличить сроки наблюдения и попытаться отследить влияние выявленных нарушений на здоровье исследуемых пациентов.

Выводы. В ходе нашей работы нам удалось установить, что в процессе течения хронического вирусного гепатита *C*, в иммунологических показателях пациентов отмечается ряд изменений, самые частые из которых: повышение уровня интерлейкина-4, значительное и частое повышение уровня хемокина *IP-10*, снижение у ряда пациентов уровней *T*-хелперов и *T*-супрессоров, *B*-лимфоцитов, натуральных киллеров, выраженное снижение индекса активности НСТ. Так же, в нашей работе было выявлено, что некоторые изменения сохраняются в течение года после достижения устойчивого вирусологического ответа. В частности: повышение уровня интерлейкина-4, снижение количества *B*-лимфоцитов и натуральных киллеров. Хотя исходно повышенный уровень хемокина *IP-10* снижался после достижения ус-

тойчивого вирусологического ответа, но так и не достиг нормальных значений. Индекс активности НСТ хоть и несколько улучшился, всё же оставался низким в 65% случаев.

Литература

1. Басина В.В., Сухорук А.А., Арсентьева Н.А. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме // Казанский Медицинский Журнал. 2018. №5. С. 760–765. DOI: 10.17816/KMJ2018-760.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т. Современные возможности противовирусной терапии с использованием Даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: Результаты программы индивидуального доступа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. № 27 (6). С. 52–62. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62.
3. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю., Пожидаева Л.Н., Чахарьян В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. № 3. С. 4–9.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. С. 115–117.
5. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // Инфекционные болезни. 2018. № 16(3). С. 37–45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
6. Шаханина И.Л., Осипова Л.А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. №4. С. 19–25
7. Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Михайлов М.И. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России. Материалы международного симпозиума. Брест, 2011. С. 184–186.
8. Baskic D., Vukovic V., Popovic S., Jovanovic D., Mitrovic S., Djurdjevic P. Chronic Hepatitis C: Conspectus of immunological events in the course of fibrosis evolution // PLoS ONE. 2019. №14(7). P. e0219508. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219508>.
9. Chigbu D.I., Loonawat R., Sehgal M., Patel D., Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence // Cells. 2019. №8(4). P. 376. DOI:10.3390/cells8040376.
10. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2012. № 142(6). P. 1264–1273. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
11. Forns X., Berg T. Hepatitis C virus - A teacher of clinical research, cell biology and immunology // J Hepatol. 2016. №65. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.003.
12. Global hepatitis report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
13. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Elsevier, 2015.
14. Goossens N., Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma // ClinMolHepatol. 2015. № 21(2). P. 105–114.
15. Hepatitis C An Epidemic for Anyone. UShealthCareCost73: Theepidemic. 2018.
16. Kalinina O.V. Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution // Problems of Virology. 2015. №1. P. 5–10.
17. Thein H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and metaregression // Hepatology. 2008. №48(2). P. 418–431. DOI: 10.1002/hep.22375

References

1. Basina VV, Suhoruk AA, Arsent'eva NA. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika pacientov s hronicheskim gepatitom S vo vremja protivovirusnoj terapii v bezinterferonovom rezhime [Clinical and immunological characteristics of patients with chronic hepatitis C during antiviral therapy in an interferon-free regime]. Kazanskij Medicinskij Zhurnal. 2018;5:760-5. DOI: 10.17816/KMJ2018-760. Russian.
2. Ivashkin VT, Maevskaja MV, Abdurahmanov DT. Sovremennye vozmozhnosti protivovirusnoj terapii s ispol'zovaniem Daklatasvira pri lechenii bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom S: Rezul'taty programmy individual'nogo dostupa [Modern possibilities of antiviral therapy using Daclatasvir in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C: Results of the individual access program]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2017;27(6):52-62. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62. Russian.

3. Nechaev VV, Mukomolov SL, Nazarov VJ, Pozhidaeva LN, Chahar'jan VV. Hronicheskie virusnye gepatity: proshloe, nastojashhee, budushhee [Chronic viral hepatitis: past, present, future] *Epidemiology and infectious diseases*. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2013;3:4-9. Russian.
4. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2015 godu: Gosudarstvennyj doklad [On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2015: State report]. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'ej i blagopoluchija cheloveka; 2016. Russian.
5. Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Capkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Gepatit S i ego ishody v Rossii: analiz zaboлеваemosti rasprostranennosti i smertnosti do nachala programmy jeliminacii infekcii [Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of morbidity prevalence and mortality before the start of the infection elimination program]. *Infekcionnye bolezni*. 2018;16(3):37-45. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45 Russian.
6. Shahanina IL, Osipova LA. Jekonomicheskie poteri ot infekcionnoj zaboлеваemosti v Rossii: velichiny i tendencii [Economic losses from infectious morbidity in Russia: values and trends]. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2005;4:19-25 Russian.
7. Shahgil'djan IV, Ershova ON, Mihajlov MI. Sovremennaja karakteristika ostrogo i hro-nicheskogo gepatita S v Rossii [Modern characteristics of acute and chronic hepatitis C in Russia]. *Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma*. Brest; 2011. Russian.
8. Baskic D, Vukovic V, Popovic S, Jovanovic D, Mitrovic S, Djurdjevic P. Chronic Hepatitis C: Con-spectus of immunological events in the course of fibrosis evolution. *PLoS ONE*. 2019;14(7): e0219508. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219508>.
9. Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interac-tion and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells*. 2019;8(4):376. DOI:10.3390/cells8040376.
10. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
11. Fornis X, Berg T. Hepatitis C virus - A teacher of clinical research, cell biology and immunology. *J Hepatol*. 2016;65. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.003.
12. Global hepatitis report. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
13. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Elsevier; 2015.
14. Goossens N, Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *ClinMolHepatol*. 2015;21(2):105-14.
15. Hepatitis C An Epidemic for Anyone. *UShealthCareCost73: Theepidemic*. 2018.
16. Kalinina OV. Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution. *Problems of Virology*. 2015;1:5-10.
17. Thein H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and metaregression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31. DOI: 10.1002/hep.22375

Библиографическая ссылка:

Приюлина Ю.Г., Прокопенко С.Е. Иммунологические аспекты терапии хронического гепатита С // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-6.pdf> (дата обращения: 03.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-6*

Bibliographic reference:

Pritulina YUG, Prokopenko SE. Immunologicheskie aspekty terapii hronicheskogo gepatita C [Immunological aspects of treatment of chronic hepatitis C]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 03];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНТАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА ПРИ ОТСУТСТВИИ МОЛЯРА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ: ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

М.М. АТАЛАЕВ, Г.М.-А. БУДАЙЧИЕВ, А.Р. ЭФЕНДИЕВ

*Дагестанский государственный медицинский университет,
пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия, e-mail: gasan.budaychiev005@mail.ru*

Аннотация. Потеря зуба может вызвать у пациентов функциональные, социальные, психологические и эстетические последствия. Выбранный метод лечения может повлиять на их самочувствие. Несмотря на высокий процент успешных результатов у пациентов, установка одиночного имплантата сопряжена с трудностями. **Цель исследования** – на примере клинического случая представить данные об успешной замене отсутствующего моляра нижней челюсти дентальным имплантатом. **Материалы и методы исследования.** Альтернативным вариантом было использование имплантата *Osstem (Osstem Implant Co., Ltd.)* с установкой керамической коронки. Анализ альвеолярной кости проводился с помощью компьютерной томографии с коническим лучом. Перед установкой имплантата была выполнена профессиональная гигиена полости рта. Пациенту проводилась местная анестезия с использованием адреналина 1:200 000 (*Lignox*®). Последовательное сверление было выполнено до окончательного размера имплантата, и один имплантат был установлен относительно зуба 3.6. **Результаты и их обсуждение.** Швы были сняты через 7 дней, после чего наблюдалось адекватное заживление раны. Оттиски были сделаны через 4 месяца, а затем на зуб 3.6 была установлена коронка на основе диоксид циркония. Послеоперационный осмотр через год не выявил признаков подвижности, парестезии, потери костной массы или поражения вокруг имплантата. Мягкие ткани вокруг имплантата не имели никаких признаков воспаления. **Выводы.** Несмотря на то, что у пациентов есть различные варианты по замене отсутствующего зуба, лечение зубным имплантатом стало новым стандартом лечения. Лечение одного зуба – обычная задача в стоматологии. Клиницисты в будущем должны рассмотреть возможность замены отсутствующего зуба на дентальный имплантат, используя эффективные методы лечения для достижения наилучшего результата.

Ключевые слова: зубные имплантаты, одиночный зубной имплант, методы лечения.

USE OF A DENTAL IMPLANT IN THE ABSENCE OF A MANDIBULAR MOLAR: FACTORS AFFECTING TREATMENT METHODS

M.M. ATALAEV, G.M.-A. BUDAICHIEV, A.R. EFENDIEV

*Dagestan State Medical University, Lenin Square, 1, Makhachkala, 367000, Russia,
e-mail: gasan.budaychiev005@mail.ru*

Abstract. Tooth loss can cause functional, social, psychological, and aesthetic consequences for patients. The chosen treatment method may affect their well-being. Despite the high percentage of successful results in patients, the installation of a single implant is associated with difficulties. **Purpose of research** is to present data on the successful replacement of a missing mandibular molar with a dental implant using a clinical case as an example. **Material and methods.** An alternative option was to use an *Osstem* implant (*Osstem Implant Co., Ltd.*) with a ceramic crown. The analysis of the alveolar bone was performed using computed tomography with a conical beam. Before implant, installation was performed in professional hygiene of the oral cavity. The patient was given local anesthesia using 1:200,000 epinephrine (*Lignox*®). Sequential drilling was performed to the final implant size, and one implant was placed relative to the tooth 3.6. **Results and discussion.** The stitches were removed after 7 days, after which adequate wound healing was observed. Impressions were made after 4 months, and then a crown based on zirconium dioxide was installed on the 3.6 tooth. Postoperative examination a year later revealed no signs of mobility, paresthesia, bone loss, or lesions around the implant. The soft tissue around the implant showed no signs of inflammation. **Conclusions.** Despite the fact that patients have different options for replacing a missing tooth, dental implant treatment has become the new standard of treatment. Treatment of a single tooth is a common task in dentistry. Clinicians should consider replacing a missing tooth with a dental implant in the future, using effective treatments to achieve the best possible result.

Keywords: dental implants, single dental implant, treatment methods.

Введение. Удаление зуба всегда сопровождается потерей мягких и твердых тканей. Последующая деформация гребня может вызвать серьезные эстетические и функциональные пробле-

мы. Имплантология стала неотъемлемой частью повседневной стоматологической практики. [3]. Это следует рассматривать как основной метод лечения для замены отсутствующих зубов. Было доказано, что замена отсутствующего моляра денальным имплантатом является эффективным методом лечения [1]. Однако здесь возникают различные проблемы. Для достижения предсказуемого и прочного восстановления, необходима визуализация окончательного реставрационного реконструирования до начала лечения [2, 4, 5].

Цель исследования – на примере клинического случая представить данные об успешной замене отсутствующего моляра нижней челюсти денальным имплантатом.

Материалы и методы исследования. 19-летняя женщина с отличным здоровьем, без аллергии и чувствительности на лекарственные препараты, обратилась в стоматологическую клинику «Альтера» г. Каспийск, с основной жалобой на «трудности с жеванием и поэтому хочет заменить свой отсутствующий зуб» (рис. 1).



Рис. 1. Отсутствующий зуб 3.6

Первоначальная клиническая оценка показала, что общее состояние пародонта у пациентки было здоровым несмотря на то, что она не обращалась за регулярной профессиональной помощью по гигиене полости рта. Зуб 3.6 в анамнезе сильно разрушился из-за кариеса. Было установлено, что зуб не подлежал восстановлению и был удален. Ортопантомограмма (ОПТГ, рис. 2) подтвердила клинические данные.



Рис. 2. Ортопантомограмма, подтверждающая клинические данные

Пациенту были представлены следующие варианты лечения по замене первого левого моляра нижней челюсти. Одним из вариантов был мостовидный протез на 3 единицы с использованием зубов 3.7 и 3.5 в качестве опоры. Тем не менее, восстановление беззубого пространства с помощью имплантата на зубе 3.6, было установлено наиболее консервативным вариантом. Альтернативным вариантом было использование имплантата *Osstem* (*Osstem Implant Co., Ltd.*) с установкой керамической коронки. Анализ альвеолярной кости проводился с помощью компьютерной томографии с коническим лучом. Измеренная высота составляла 17,16 мм, ширина была 4,96 мм, а длина составляла 6,76 мм. Перед установкой имплантата была выполнена профессиональная гигиена полости рта. Пациенту проводилась местная анестезия с использованием адреналина 1:200 000 (*Lignox*®). Участок остеотомии был подготовлен с использованием пилот сверла. Последовательное сверление было выполнено до окончательного размера имплантата, и один имплантат был установлен относительно зуба 3.6 (рис. 3).

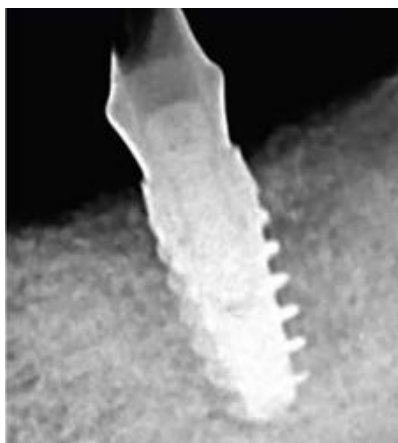


Рис. 3. Установленный имплантат на рентгенограмме

Были даны инструкции по послеоперационному уходу на дому, которые включали чистку зубов, полоскание 0,12% хлоргексидина и послеоперационный приём лекарств: амоксициллин 500 мг и метронидазол 400 мг трижды в день в течение 5 дней вместе с парацетамолом в течение 3 дней.

Результаты и их обсуждение. Швы были сняты через 7 дней, после чего наблюдалось адекватное заживление раны. Оттиски были сделаны через 4 месяца, а затем на зуб 36 была установлена коронка на основе диоксид циркония. Послеоперационный осмотр через год не выявил признаков подвижности, парестезии, потери костной массы или поражения вокруг импланта. Мягкие ткани вокруг импланта не имели никаких признаков воспаления. Реставрация одиночного зуба с помощью имплантата представляет собой индивидуальную отдельно стоящую единицу, аналогичную обычным одиночным коронкам, и обычно фиксируются на предварительно изготовленных опорах. Их также можно закрепить винтами. Установка одиночного имплантата иногда может быть сложной задачей для начинающих врачей. На методы лечения при установке имплантата одного зуба влияет множество факторов.

Первыми критериями являются определители плотности костной ткани при планировании лечения; дизайн имплантата, хирургический подход, время заживления, и типа нагрузки при ортопедической реконструкции.

Вторым важным фактором является рассмотрение беззубого пространства. Следующие рекомендации следует использовать при выборе размера имплантата и оценке мезиодистального пространства для установки имплантата:

- имплантат должен располагаться на расстоянии не менее 1,5 мм от соседних зубов;
- имплантат должен располагаться на расстоянии не менее 3 мм от соседнего имплантата;
- имплантат большего диаметра следует выбирать для коренных зубов из-за высоких окклюзионных нагрузок.

В-третьих, можно визуально оценить высоту, щечно-язычную ширину и контур гребня. Тщательный осмотр гребня позволит обнаружить любое присутствие углублений. Если вышележащая ткань является волокнистой или более толстой, точная оценка может быть затруднена при визуальной оценке и пальпации.

Четвертым важным фактором является высота коронки. Идеальные вертикальные размеры каждой области составляют 3 мм для мягких тканей, 6,5 мм для высоты опоры и 2 мм для окклюзионного металла или фарфора. Реставрации с винтовой фиксацией обычно требуют меньшей высоты коронки по сравнению с протезами с цементной фиксацией, поскольку они могут навинчиваться непосредственно на тело имплантата.

Осмотр пародонта – пятый важный аспект. Он включает оценку мягких и твердых тканей зубного ряда. Соответствующий ороговевший тканевой воротник обеспечивает здоровый вид, способный противостоять травмам от жевания, и позволяет проводить более удобные процедуры протезирования и меры по гигиене полости рта.

Шестым важным аспектом является оценка общеукрепляющего и эндодонтического статуса пациента, чтобы участки имплантации в будущем не были подвержены риску. Необходимо оценить патологические изменения, реставрации и необходимость лечения корневых каналов.

Седьмой важный аспект – наклон соседних зубов. Это очень важный параметр для обеспечения адекватного расстояния между зубами имплантата, чтобы избежать помех от сходящегося корня во время установки имплантата. Панорамная или боковая рентгенограмма может предложить основной ключ к пониманию межкорневого пространства.

Восьмой важный аспект – это высота доступной кости. Она измеряется от гребня беззубого гребня до анатомических ориентиров, ограничивающих размещение имплантата. Оценка длины имплантата должна обеспечивать адекватный запас прочности примерно в 2 мм.

Девятый важный аспект – окклюзионный анализ. Жевательные силы, развиваемые пациентом с восстановленным имплантом – эквивалентны естественным зубам, и имплантаты могут переносить осевые нагрузки лучше, в отличие от боковых нагрузок. Кроме того, реставрации на имплантатах более восприимчивы к окклюзионной перегрузке, чем естественные зубы. Интраоральный осмотр наряду с установленными диагностическими слепками используется для оценки типа окклюзионной схемы и наведения при боковых и протрузионных движениях. Основные определения которые упоминались выше, очень важны, кроме предоперационного диагноза до начала лечения, является так же полезной и предимплантационная визуализация, которая включает в себя все рентгенологические обследования, которые помогают в определении плана лечения пациенту при имплантации, использование стального рентгеноконтрастного маркера, использование направляющего хирургического шаблона, использование зубных протезов в качестве руководства и диагностической восковой модели. Наряду с этим, так же, как и эффективное общение, очень важно иметь навыки межличностного общения. Эффективное общение между врачом и пациентом очень важно. После оценки данных назначается отдельная консультация, чтобы представить пациенту идеальный план лечения вместе с предсказуемыми альтернативами лечения. Это поможет пациентам понять масштаб проблемы.

Наконец, последний и самый важный критерий - получение информированного согласия пациента до начала лечения.

Выводы. Несмотря на то, что у пациентов есть различные варианты по замене отсутствующего зуба, лечение зубным имплантатом стало новым стандартом лечения. Лечение одного зуба – обычная задача в стоматологии. Клиницисты в будущем должны рассмотреть возможность замены отсутствующего зуба на зубной имплантат, используя эффективные методы лечения для достижения наилучшего результата.

Литература

1. Лясников В.Н., Лепилин А.В., Протасова Н.В. Научные основы разработки дентальных имплантатов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 3. С. 431–434.
2. Chang P.C., Lang N.P., Giannobile W.V. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants: a review // Clin. Oral Implants Res. 2010. Vol. 21, № 1. P. 1–12.
3. Esposito M., Ardebili Y., Worthington H.V. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 22. P. 7.
4. Palmquist A. A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration // J Mater Sci Mater Med. 2018. Vol. 29, № 5. P. 60.
5. Stanford C.M. Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation // Int J Mol Sci. 2010. Vol. 11, № 1. P. 354–369.

References

1. Ljasnikov VN, Lepilin AV, Protasova NV. Nauchnye osnovy razrabotki dental'nyh implantatov [Scientific basis for the development of dental implants]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2013;9(3):431-4. Russian.
2. Chang PC, Lang NP, Giannobile WV. Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants: a review. Clin. Oral Implants Res. 2010;21(1):1-12.
3. Esposito M, Ardebili Y, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;22:7.
4. Palmquist A. A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration. J Mater Sci Mater Med. 2018;29(5):60.
5. Stanford CM. Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation. Int J Mol Sci. 2010;11(1):354-69.

Библиографическая ссылка:

Аталаев М.М., Будаичев Г.М.-А., Эфендиев А.Р. Применение дентального имплантата при отсутствии моляра нижней челюсти: факторы, влияющие на методы лечения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-7.pdf> (дата обращения: 12.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-7*

Bibliographic reference:

Atalaev MM, Budaichiev GM-A, Efendiev AR. Primenenie dental'nogo implantata pri otsutstvii moljara nizhnej cheljusti: faktory, vlijajushhie na metody lechenija [Use of a dental implant in the absence of a mandibular molar: factors affecting treatment methods]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Feb 12];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-7

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

**ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ COVID-19 ПРИ ОЖИРЕНИИ. ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ
ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЕЙ И СЕРОТОНИНОМ
(обзор литературы)**

С.В. ТОКАРЕВА, А.Р. ТОКАРЕВ

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия, e-mail: svetofom@yandex.ru, mr.tokarev71@yandex.ru

Аннотация. Настоящий обзор посвящен изучению проблемы тяжелого течения COVID-19 при ожирении с позиции прогрессирования хронического воспаления в жировой ткани и изменения цитокинового статуса в организме, и обоснованию применения транскраниальной стимуляции с серотонином в программе реабилитации у данной категории больных. Жировая ткань является метаболически активной эндокринной тканью, секретирующей биологически активные молекулы, среди которых как про-, так и противовоспалительные цитокины и адипокины, а при ожирении возникает их дисбаланс, что приводит к патологическим изменениям, усугубляющим течение заболеваний, в том числе инфекционного характера. Особое внимание уделено гормону жировой ткани – резистину, который при патологических состояниях усугубляет сосудистое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, повышает активность провоспалительных цитокинов, что является потенциальным предиктором развития «цитокинового шторма» при COVID-19. Многочисленными исследованиями доказано купирование тех же нарушений при различных заболеваниях с помощью транскраниальной электростимуляции и Серотонина адипината. Данный способ медикаментозного лечения основан на устранении дисфункции гладкой мускулатуры и нарушенной эндогенной вазомоторики, перистальтики сосудов, вазомотии, что ведет к устранению тканевой гипоксии и нормализации метаболизма во всех тканях, в том числе миокарде и жировой ткани, и выздоровлению больных. Поэтому предложено создание программы реабилитации с их использованием у пациентов с ожирением и COVID-19.

Ключевые слова: адипокины, цитокины, резистин, ожирение, кардиометаболические заболевания, COVID-19, серотонин, транскраниальная электростимуляция.

**SEVERE COVID-19 COURSE IN OBESITY. POSSIBILITIES IN THE REHABILITATION
WITH TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION AND SEROTONIN
(literature review)**

S.V. TOKAREVA, A.R. TOKAREV

Tula State University, Medical Institute, Lenin Av., 92, Tula, 300012, Russia,
e-mail: svetofom@yandex.ru, mr.tokarev71@yandex.ru

Abstract. This review is devoted to the study of the problem of the severe course of COVID-19 in obesity from the standpoint of the progression of chronic inflammation in adipose tissue and changes in the cytokine status in the body, and the rationale for the use of transcranial stimulation with serotonin in the rehabilitation program for this category of patients. Adipose tissue is a metabolically active endocrine tissue that secretes biologically active molecules, including both pro and anti-inflammatory cytokines and adipokines, and in obesity, their imbalance occurs, which leads to pathological changes that aggravate the course of diseases, including infectious ones. Particular attention is paid to the adipose tissue hormone resistin, which, in pathological conditions, aggravates vascular inflammation, endothelial dysfunction, increases the activity of pro-inflammatory cytokines, which is a potential predictor of the development of a "cytokine storm" in COVID-19. Numerous studies have proven the relief of the same disorders in various diseases using transcranial electrical stimulation and Serotonin adipinate. This method of medical treatment is based on the elimination of smooth muscle dysfunction and impaired endogenous vasomotor, vascular motility, vasomotion, which leads to the elimination of tissue hypoxia and normalization of metabolism in all tissues, including myocardium and adipose tissue, and the recovery of patients. Therefore, it was proposed to create a rehabilitation program with their use in patients with obesity and COVID-19.

Key words: adipokines, cytokines, resistin, obesity, cardiometabolic diseases, COVID-19, serotonin, transcranial electrical stimulation.

Введение. В конце 2019 г. началась пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На конец января 2021 года во всем мире выявлено 100 млн. случаев заболевания COVID-19, более 2 млн из

которых закончились летально. В России количество заболевших *COVID-19* превысило 3,7 млн человек, погибло более 71 тысячи, и ежедневная статистика увеличения новых случаев заболеваемости и смертности заставляет врачей всего мира искать новые способы профилактики и лечения этой инфекции [54].

Накопленные мировые данные о патогенезе и клинических проявлениях *COVID-19* свидетельствуют о том, что ожирение само по себе, и особенно в сочетании с *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), являются важными прогностическими факторами риска развития тяжелого течения *SARS-CoV-2*, которые приводят к критическим состояниям и смерти [102, 104]. В связи с этим становится понятна этиопатогенетическая взаимосвязь избытка *жировой ткани* (ЖТ) с развитием осложненного течения *COVID-19*, что делает актуальной разработку персонализированного подхода в лечении и реабилитации больных с новой коронавирусной инфекцией [23].

Особенность протекания *COVID-19* при ожирении. Проведено множество научных исследований, посвященных изучению роли *жировой ткани* (ЖТ) в патогенезе хронических неинфекционных инвалидизирующих заболеваний, таких как *сахарный диабет 2-го типа* (СД-2) и ССЗ, а также в прогрессировании таких жизненно опасных состояний, как гипертония, гипергликемия, *инсулинорезистентность* (ИР), дислипидемия, атеросклероз, а также дисфункция эндотелия и миокарда, объединенных в «кардио-метаболический синдром». За последнее десятилетие неоспоримо доказано, что сочетания факторов риска, таких как ИР, дислипидемия и хроническое воспаление патогенетически связаны с прогрессированием коронарного атеросклероза [33]. Данные патологические состояния при ожирении патогенетически связаны с хроническим воспалением ЖТ, потенцирующим множественные метаболические нарушения, приводящим к развитию ССЗ, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз пациентов с коронавирусной инфекцией [85, 101]. Также при ожирении увеличивается риск развития легочной гипертензии, гиповентиляционной пневмонии и сердечно-сосудистых фатальных событий, определяя риск тяжелого течения *COVID-19*.

При анализе коморбидного фона пациентов, госпитализированных в Американском госпитале весной 2020 г. по поводу *COVID-19*, установлено, что почти 90% из них имели сопутствующие заболевания, наиболее частым среди которых была *артериальная гипертензия* (АГ) (49,7%), ожирение (48,3%), хронические заболевания легких (34,6%), СД-2 (28,3%) и ССЗ (27,8%) [66]. В исследовании китайских коллег СД-2 был диагностирован у 42,3% пациентов с *COVID-19*. Такие болезни, как АГ, СД-2 и *ишемическая болезнь сердца* (ИБС) ассоциировались с гораздо более высоким уровнем смертности, что позволило исследователям сделать вывод о важности сопутствующих заболеваний как факторах, отягощающих прогноз пациентов с *COVID-19*. Эти же заболевания наиболее часто встречаются у пациентов с ожирением, что также подтверждает его влияние на отягощение течения вирусной инфекции [55]. Группа британских ученых также предположила механизмы влияния ожирения на течение *COVID-19* посредством снижения защитного кардиореспираторного резерва и нарушения иммунной регуляции, за счет которых заболевание прогрессирует, вплоть до развития критического состояния и полиорганной недостаточности [90].

Известно, что одним из первых патологических воздействий на организм больного *COVID-19*, обуславливающих его тяжелое течение, является развитие протромботической диссеминированной внутрисосудистой гиперкоагуляции, которая часто, при отсутствии своевременного лечения, приводит к тромбозам. В организме больного с ожирением происходят процессы хронического сосудистого воспаления, которые также приводят к повреждению эндотелия сосудов и повышению риска тромбообразования. Именно поэтому у больных *COVID-19*, страдающих ожирением, чаще других наблюдается тяжелое течение заболевания [70, 89].

Также при воздействии вируса на организм сначала развивается физиологическая адаптация в виде повышения тонуса СНС, которая влияет на функциональную активность ССС, обеспечивающей адаптационно-приспособительную функцию организма. При долгом воздействии вирусного агента происходит расходование и истощение функциональных резервов ССС. Это приводит к срыву физиологической адаптации, чем и объясняется тяжелое течение *COVID-19* у пожилых людей, у лиц с сопутствующей полиморбидной патологией [21].

Жировая ткань как метаболически активный орган. К настоящему времени накопились знания о секреторной и эндокринной функции адипоцитов, в связи с чем появилась необходимость пересмотра существующих теорий и признания роли ЖТ в регуляции энергетического гомеостаза, репродуктивной функции, формирования иммунитета и деятельности ССС [3, 4, 66, 100]. При *метаболическом синдроме* (МС) ЖТ избыточно выделяет некоторые гормоны и цитокины, которые активно изменяют энергетический и жировой гомеостаз, а также углеводный обмен [69]. Также известно, что *висцеральная* (ВЖТ) и *подкожная* ЖТ (ПЖТ), локализованные в двух наиболее крупных жировых депо, имеют уникальный состав адипокинов [103]. Следует также отметить, что определенные участки ВЖТ, окружающие кровеносные сосуды и сердце: *периваскулярная* (ПВЖТ) и *эпикардальная* (ЭЖТ) жировая ткань, могут негативно влиять на функцию миокарда [27, 32, 101]. Однако характер их взаимного влияния изучен еще недостаточно, до сих пор нет единой точки зрения, одинаковое ли влияние на коронарный ате-

росклероз оказывает увеличение ЭЖТ и ПВЖТ и абдоминального висцерального жира [92]. В связи с этим ВЖТ следует уделить особое внимание, так как во многих исследованиях выявилась положительная корреляция между объемом ВЖТ, специфическими гормонами данного жирового депо и ССЗ [9, 10, 27, 42, 43, 62, 103].

ПВЖТ интимно связана с сосудистой стенкой, обеспечивая не только структурную поддержку кровеносных сосудов, но и в связи с отсутствием анатомического барьера способна выделять адипокины напрямую в кровоток, что усиливает их влияние на местное воспаление и сосудистый тонус [81]. Кроме того, ПВЖТ включает в себя различные типы клеток, включающие также структурные элементы белой и бурой ЖТ: адипоциты, преадипоциты и мезенхимальные стволовые клетки, и иннервируется *симпатической нервной системой* (СНС) [4, 16]. Поэтому ПВЖТ является метаболически активной эндокринной тканью, секретирующей биологически активные молекулы, среди которых как про-, так и противовоспалительные цитокины и адипокины, а при их дисбалансе возникают патологические изменения [45, 60, 95]. Проведенные исследования на клеточных культурах и на животных показали, что окислительный стресс может вызывать увеличение пролиферации преадипоцитов, дифференцировку адипоцитов, а также увеличение размера зрелых адипоцитов [68]. Было обнаружено, что активные формы кислорода принимают участие в контроле массы тела, оказывая различные эффекты на нейроны гипоталамуса, которые контролируют чувство сытости и голода [69]. Ожирение в конечном счете приводит к системному окислительному стрессу посредством множества биохимических механизмов, таких как образование супероксида из НАДФН-оксидаз (*NOX*), автоокисление глицеральдегида, окислительное фосфорилирование, активация протеинкиназы *C* и пути полиола и гексозамина [83].

Адипокины включают в себя неоднородную группу веществ, которые вырабатываются как в абдоминальной ЖТ, так и в иных тканях, при этом они способствуют развитию и функционированию жировой клетчатки [5]. К настоящему времени открыто более 30 ассоциированных с ССЗ адипокинов [9, 95]. Подробно исследованы адипокины, считающиеся проатерогенными, так как они влияют на миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры [5]. Заслуживают особенного внимания для изучения следующие молекулы: лептин, адипонектин, *резистин*, *фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)*, *С1q / TNF*-связанный белок-1 (*CTRP1*), *интерлейкины* (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-15, висфатин, несфатин-1, *рецептор, активизирующий пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR-γ)*, васпин, хемерин, програнулин, эндоканнабиноиды, липокалин-2, аплеин, оментин. Изучается их влияние на развитие ИР, дисфункции эндотелия, бронхиальной астмы, повышении АД и прогрессирование ожирения. Исследование адипокинов позволяет по-новому взглянуть на патогенез ожирения и связанных с ним ССЗ и СД-2 типа с точки зрения влияния хронического воспаления на прогрессирование кардиометаболических заболеваний [4, 5].

В физиологических условиях ПВЖТ высвобождает вещества, поддерживающие нормальный вазомоторный тонус. Адипоциты ПВЖТ, иммунциты и фибробласты продуцируют вазоактивные вещества, такие как *оксид азота (NO)*, ангиотензин, лептин и адипонектин, обладающие сосудорасширяющим действием. Также адипоциты данной ЖТ секретируют релаксирующий фактор, который регулирует сосудистый тонус [76]. При патофизиологических состояниях ПВЖТ подвергается структурным и функциональным изменениям. При ожирении количество ПВЖТ увеличивается, в связи с чем запускаются процессы гипоксии, увеличивается инфильтрация ткани иммунными клетками (моноциты, лимфоциты и гранулоциты) и продукция провоспалительных адипокинов, цитокинов и хемокинов, а защитные свойства данного вида ЖТ у пациентов с ожирением отсутствуют [22, 30, 76, 80, 91, 94].

Данные гистогормоны напрямую влияют на основную сосудистую сеть и могут вызывать патологические изменения, такие как утолщение сосудистой стенки и образование жировых отложений, вызывая локальную эндотелиальную дисфункцию и тем самым способствуя прогрессированию атеросклероза [65, 95, 101]. Находясь в окружающих эпикардальные коронарные артерии тканях, медиаторы воспаления способны активировать сосудистое воспаление, запускать фибротическое изменение миокарда, приводить к нестабильности атероматозных бляшек и манифестации острых коронарных событий [39, 59, 71, 78, 95]. Эти данные позволяют заключить, что изучение адипоцитокинов представляет особый интерес в контексте их воздействия на сосудистую сеть и вкладе в развитие кардиометаболических заболеваний.

Резистин как маркер сосудистого воспаления при COVID-19. Среди всех известных на данный момент адипокинов особый интерес представляет *резистин* специфический фактор, относящийся к семейству цистеинсодержащих белков *FIZ (found in inflammatory zone)*, впервые обнаруженный в зоне воспаления [74]. *Резистин* человека является полипептидом с молекулярной массой 12,5 кДа и состоит из 108 аминокислот, открытый в 2001 году. В ходе исследования выявилось, росиглитазон вещество группы тиазолидиндионов, снижающее ИР тканей, подавлял синтез *резистина* [26]. В процессе изучения функций *резистина* было обнаружено его негативное влияние на развитие ИР и ожирения, в связи с чем он был назван «гормоном ИР». Позже выяснилось, что это не единственные механизмы действия *резистина*: он способствует развитию тканевого воспаления, пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и их ремоделированию, и в последнее время этот адипокин стал рассматриваться как возможный маркер патологии ССС [1, 103].

В организме человека *резистин* образуется, в основном, в клетках костного мозга, макрофагах и мононуклеарных клетках периферической крови. Дополнительными источниками синтеза данного адипокина являются гипофиз, гипоталамус, эпителиальные клетки ЖКТ, бокаловидные клетки, надпочечники, скелетные мышцы, кардиомиоциты, кардиальные фибробласты, клетки поджелудочной железы, селезенка, трофобластические клетки плаценты и синовиальной ткани [1, 73, 86].

К настоящему времени проведено множество исследований, изучающих функцию *резистина* в организме человека при физиологических и патологических состояниях, однако постоянно выявляются новые свойства этого адипокина. *Резистин* разнонаправленно влияет на жировой обмен: его концентрация увеличивается при дифференцировке адипоцитов, и в то же время угнетается адипогенез [88]. Гиперпродукция *резистина* ассоциирована с развитием ИР и дислипидемии. *Резистин* вырабатывается под воздействием различных стимулов, в том числе провоспалительных цитокинов, липополисахаридов, генетически детерминированных факторов. При ожирении уровень *резистина* повышается, при том, что этот белок подавляет захват глюкозы клетками. В исследованиях доказана патогенетическая связь повышения экспрессии *резистина* у человека при ожирении и СД-2, сопровождающихся ИР [1, 5, 6, 19, 27, 34, 39 42, 47, 64, 82, 88].

Этот адипокин принимает участие в патогенезе атеросклероза, усугубляя сосудистое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, увеличивая экспрессию остеопонтина в гладкомышечных клетках, что, в свою очередь, стимулирует их пролиферацию, дифференцировку моноцитов в макрофаги и пенистые клетки, и в итоге приводит к ССЗ [1, 5, 24, 34, 58, 72, 78, 84, 97]. Также *in vitro* было изучено, что *резистин* участвует в активации синтеза эндотелина-1 клетками эндотелия [97]. Данный адипокин повышает экспрессию и адгезию молекул на клетках эндотелия, а также ухудшает функцию эндотелия путем снижения экспрессии эндотелиальной *NO*-синтетазы и *NO* [50, 93]. *Резистин* также увеличивает синтез молекул клеточной адгезии (*ICAM-1*, *VCAM-1*) и моноцитарного хемоаттрактного протеина-1 (*MCP-1*), участвуя тем самым в формировании атеросклероза [98]. В исследованиях *H.Wang* и *S.Chu* были обнаружены высокие уровни *резистина* в сыворотке крови при ССЗ, в частности при остром коронарном синдроме (ОКС), в связи с чем была выдвинута гипотеза, что *резистин* высвобождается при отрыве атеросклеротического тромба [52, 98].

Доказана связь повышения концентрации *резистина* в плазме с гипертрофией миокарда и развитием повреждения сердечной мышцы. Также выяснилось, что кардиомиоциты продуцируют *резистин*, который в свою очередь способен активно стимулировать в фибробластах миокарда экспрессию мРНК металлопротеазы-2 и металлопротеазы-9, в то же время, подавляя экспрессию мРНК их тканевых внеклеточных ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2. В ряде исследований выявлено, что гиперрезистинемия может вносить свой вклад в ухудшение сократительной способности миокарда и приводить к развитию диабетической кардиопатии [43, 56]. При проведении корреляционного анализа в 2014 г. в своем исследовании А.А. Александрова с коллегами выявили отрицательную связь уровня *резистина* с конечным диастолическим размером (КДР) и конечным диастолическим объемом (КДО). Взаимосвязь *резистина* с КДР левого желудочка (ЛЖ) была также получена у пациентов с СД 2 типа при концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. По мнению авторов, обнаруженные корреляции могут свидетельствовать об универсальном адаптивном воздействии физиологического уровня *резистина* на деятельность ЛЖ у больных с СД 2 типа [1]. В литературе также имеются данные, свидетельствующие о связи гиперрезистинемии с развитием сердечной недостаточности (СН). Так, в проведенном в 2009 г. исследовании *D.S. Frankel* с коллегами выявили, что при увеличении содержания *резистина* в крови на каждые 7,45 нг/мл повышался риск возникновения впервые диагностированной СН на 26% [61]. Данные факты подтверждают участие *резистина* в инициации механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что дает возможность рассматривать его в качестве маркера развития ССЗ [11, 17, 20, 47].

Изменение цитокинового профиля при ожирении и COVID-19. При ожирении увеличивается активность ядерного фактора транскрипции «каппа-би» (*NF-κB*) и повышается экспрессия РНК провоспалительных цитокинов, таких как *TNF-α*, ИЛ-1 и ИЛ-6, являющихся ключевыми в патогенезе МС [48]. ЖТ человека – главный источник ИЛ-6 и его рецептора - ИЛ-6R, поэтому она может стать резервуаром для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции. Также через активацию ИЛ-6 *резистин* оказывает свои провоспалительные и атероматозные эффекты. Результаты исследования *S.Menzaghi* с коллегами в 2017г свидетельствуют о прямом воздействии *резистина* на экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и *TNF-α*, что в совокупности ассоциируется с развитием ИР, неспецифического воспаления и с серьезными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями [81].

Также часто подчеркивается провоспалительная роль ИЛ-6 в патогенезе заболеваний легких, особенно при астме и у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [108]. Механизм развития этого состояния связан с прямым цитотоксическим действием вируса *SARS-Cov-2* на альвеолоциты 2-го типа, что приводит к коллапсу альвеол и нарушению газообмена с развитием «шокового легкого». Кроме того, некоторые авторы подчеркивают важную связь альвеолярного повреждения эндоте-

лия с микрососудистым тромбозом, что свидетельствует об атипичности ОРДС при *COVID-19*, и дали ему собственное название – *MicroCLOTS* – микрососудистый *COVID-19* сосудов легкого с обструктивным тромбовоспалительным синдромом [53]. ОРДС при *COVID-19* включает нарастающую гипоксемию с микрососудистым тромбозом легких, которые выявляются не только в легких, но и переходят на микрососудистое русло мозга, сердца, почек и других органов. Пневмония при *COVID-19* ведет к нарушению регуляции тонуса сосудов из-за сосудосуживающих или вазодилатирующих агентов [104].

Определяющую роль в ухудшении течения *COVID-19* играет «Цитокиновый шторм», возникающий также при многих респираторных вирусных инфекциях. Он сопровождается активацией выработки интерферонов, ИЛ-6, хемокинов, *TNF-α* и колониестимулирующего фактора [89]. В норме в организме человека макрофагами и *T*-лимфоцитами одновременно продуцируется как противовоспалительный ИЛ-10, так и провоспалительный ИЛ-6, осуществляющий свое действие через растворимый рецептор, повышая тем самым экспрессию и провоспалительное действие *TNF-α* и ИЛ-1 β . Таким образом для поддержания гомеостаза легочной ткани необходим баланс между про- и противовоспалительными механизмами. Нарушение или отсутствие одного или нескольких регуляторных элементов, предположительно, может способствовать развитию «цитокинового шторма» в тканях, где происходит aberrантная активация цитокинов, в том числе в легких и ЖТ [77]. В гипертрофированной ЖТ повышаются активность иммунных клеток и секреция цитокинов, адипокинов, хемокинов, которые сами выделяют провоспалительные молекулы, включая ИЛ-6, *TNF-α*, нейтрофилы, врожденные лимфоидные клетки – это приводит к гипертрофии и повышению риска развития «цитокинового шторма». При возникновении последнего ИЛ-6 способен поддерживать активацию цитокинов в течение многих дней после первоначального иммунного ответа [51]. Вирус может проникать из пораженных органов в окружающую их жировую ткань в течение нескольких дней и длительно там персистировать, что способствует отсроченному «цитокиновому шторму» с повреждением тканей у больных *COVID-19*. У пациентов с ожирением может наблюдаться интенсивное выделение вируса, что приводит к риску заражения других людей, особенно с избыточной массой тела. В исследовании *H.E.Maier* было показано, что у инфицированных гриппом людей с ожирением на 42% увеличивается время до элиминации вируса, что также может быть связано с увеличением площади ВЖТ [79]. Все это указывает на потенциально неблагоприятную взаимосвязь вируса с иммунным ответом организма при ожирении. В ЖТ мишенями для вирусов могут служить как сами адипоциты (*H1N1*, грипп типа А и аденовируса), так и стромальные клетки (*Adenovirus 36*, *CMV*), эндотелиальные клетки (*SARS-CoV*), макрофаги (грипп А, *SARS-CoV*, *Adenovirus 36*, ВИЧ) и лимфоциты (*SARS-CoV*, ВИЧ) [50, 58]. После инвазии и репликации коронавируса происходит прямое повреждение клеток организма, которые высвобождают в большом количестве провоспалительные цитокины. При непосредственном поражении легких возникает гипоксия, которая ведет к накоплению в крови метаболитов и свободных радикалов, что повышает нагрузку на ССС, приводя к декомпенсации состояния пациентов с хроническими сердечными заболеваниями, что объясняет более тяжелое течение *COVID-19* у таких пациентов. Также высказываются предположения о гематогенном распространении вируса в ЖТ, учитывая его высокое сродство к рецептору на клетках-мишенях. Иные пути распространения *SARS-CoV-2* в ЖТ включают локальный выход вируса из инфицированных органов в окружающие жировые клетчаточные пространства в средостении, эпикарде, паранефрии, салнике [75]. Поэтому до сих пор не известна точная информация про длительность персистенции вируса в организме заболевшего и периода заразности. Таким образом, необходимо проводить дальнейшее изучение взаимоотношения влияния ожирения, ССЗ и *COVID-19* для развития и внедрения превентивных мер, направленных на выявление и уменьшение рисков возникновения не только неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции, но и профилактики и лечения хронических заболеваний, а также на укрепление общего иммунного статуса организма.

Серотонин и транскраниальная электростимуляция в лечении пациентов группы риска с *COVID-19*. Перспективным методом лечения, способствующим нормализации нарушенных при *COVID-19* гомеостатических процессов, является *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС). ТЭС – эффективный физиотерапевтический метод лечения, разработанным на основе принципов доказательной и фундаментальной медицины. Данный метод разработан в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург) коллективом авторов во главе с В.П. Лебедевым. Открыты многочисленные положительные ответные реакции организма на ТЭС, включающие восстановление центральной регуляции гемодинамики, нормализацию периферического кровообращения, водно-солевого и азотистого обмена, активизацию процессов окислительного фосфорилирования. Метод практически не имеет противопоказаний и практически не оказывает нежелательных реакций.

ТЭС – электрическое воздействие на мозг через покровы черепа. Механизм действия связан с неинвазивной избирательной активацией защитных (эндорфинергических и серотонинергических) механизмов головного мозга. При действии импульсного тока на эндорфинергические структуры головного мозга происходит стимуляция выработки β -эндорфина, который является стресс-лимитирующим агентом, уменьшающим активность *гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы* (ГГНС), снижающим активность *кататоксических программ адаптации* (КПА) и стимулирующим *синтоксические про-*

граммы адаптации (СПА). Кроме того, воздействие импульсного тока низкой частоты, используемой при ТЭС, подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга и гиппокамп, что приводит к нормализации сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов [31]. Эндокринные эффекты опиоидных пептидов включают торможение выработки вазопрессина, окситоцина, глюкокортикоидов, катехоламинов, ингибирование гонадотропной секреции гипоталамо-гипофизарного комплекса [7].

Известны работы, доказывающие эффективность ТЭС в лечении МС, ожирения, нормализации липидного профиля, снижении оксидативного стресса. Кроме того, лечение с использованием ТЭС-терапии приводит к нормализации адаптационных механизмов и, как следствие, иммунологических показателей. Данное обстоятельство можно рассматривать как один из механизмов улучшения состояния эндотелиальной функции сосудов, что является благоприятным фактором в лечении COVID-19 [39]. Имеются сведения о потенцировании эффекта ТЭС аминалоном [7, 41], серотином [2, 35], лазерным излучением [42], антидепрессантами, и при использовании клеточных технологий [14].

Множество исследований посвящено применению ТЭС терапии у больных с ожирением и СД 2 типа. Выявлен антигипергликемический эффект ТЭС при экспериментальном диабете, а также наличие стимулирующего влияния ТЭС на процессы репаративной регенерации поврежденных β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы с восстановлением их инсулинпродуцирующей функции. Также изучалось влияние ТЭС-терапии в группе пациентов СД 2 типа, принимающих только метформин. Было выявлено, что в комбинации с ТЭС быстрее происходила нормализация фаз секреции инсулина, что сопровождалось улучшением суточной вариабельности гликемии и уменьшением аппетита, что свидетельствовало о снижении ИР тканей, а также о более высокой эффективности эндогенного инсулина при воздействии ТЭС. Таким образом, доказано улучшение показателей углеводного обмена при применении ТЭС-терапии в комплексном лечении больных СД 2 [15, 20, 25].

Кроме того, ТЭС влияет на функциональную активность ЦНС. Воздействие импульсного тока низкой частоты подавляет активирующее влияние ретикулярной формации на кору ГМ и гиппокамп, что приводит к снижению сосудистого тонуса и восстановлению метаболических процессов, нарушенных при наличии хронического повреждающего фактора ТЭС активирует систему саморегуляции мозгового кровотока, что способствует нормализации тонуса церебральных сосудов, снижению вазомоторных реакций в ответ на стрессор, оптимизации мозговой нейродинамики и стабилизации АД, вегетативного дисбаланса, нормализации психофизиологического статуса, стимулированию процессов репарации в различных органах и тканях. Известно о профилактическом применении ТЭС, обладающей кардиопротективным, церебропротективным, гепатопротективным действием [13, 38]. Гомеостатическое действие ТЭС на иммунную систему обусловлено снижением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением содержания противовоспалительных в крови и ликворе [12]. Учитывая воздействие ТЭС на основные патогенетические звенья стресса при COVID-19, в том числе на коррекцию последствий «цитокинового шторма», – ТЭС является перспективным методом в лечении и реабилитации больных COVID-19.

Однако ТЭС-терапия не лишена относительных недостатков при обособленном применении. К ним относятся: необходимость курсового применения, а также интенсивность стимуляции ограничивается местными раздражающими эффектами на кожу, в связи с чем метод редко используется как самостоятельный и применяется в комплексном лечении заболеваний. Поэтому в настоящее время существует множество сочетанных с ТЭС-терапией методик при различных заболеваниях, в том числе известно о потенцировании эффектов ТЭС через серотонинергическую систему с помощью препаратов, увеличивающих содержание серотонина (5-НТ) в ЦНС [28].

5-НТ необходим для нормальной жизнедеятельности организма человека и синтезируется из аминокислоты триптофана путем последовательных ферментативных реакций. Он осуществляет свое действие через специальные 5-НТ рецепторы, которых у человека насчитывается 7 типов. В норме уровень гормона в крови колеблется от 20 до 300 нг/л.

В 1991 г. был описан «Синдром серотониновой недостаточности у человека и животных», который РАМН был признан открытием, и может развиваться при различных заболеваниях. В норме 5-НТ, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры, обеспечивает в организме нормальную перистальтику кишечника и эндогенную вазомоторику. Эндо- и/или экзотоксины, связываясь с 5-НТ рецепторами гладкой мускулатуры вместо 5-НТ, вызывают спазм или паралич последней. Циркулирующего в крови 5-НТ уже недостаточно для поддержания нормальной функции как ГМ, так и тромбоцитов, т.е. в организме возникает относительная недостаточность 5-НТ. В зависимости от количества нарушенных миоцитов, клиническая картина будет проявляться в виде функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, нарушения оксигенирующей функции легких, а при локальных нарушениях микроциркуляции (МКЦ) – тканевой гипоксии, повреждения и некроза тканей в различных органах [29].

Из концепции теории серотониновой недостаточности следует, что для восстановления регуляции сосудистого тонуса требуется экзогенное введение дополнительных доз 5-НТ в виде лекарственного

препарата – *серотонина адипината* (СА). На фоне внутривенного введения СА установлено улучшение МКЦ ишемизированных зон миокарда, снятие стресс-ассоциированной ишемии тканей, обнаружена эффективность при ДВС-синдроме, критической ишемии нижних конечностей и функциональной кишечной непроходимости [30]. Являясь специфическим медиатором для 5-HT рецепторов *головного мозга* (ГМ), СА способен устранять серотониновую недостаточность и восстанавливать нарушенную функцию ГМ, независимо от того, была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом. Также СА улучшает газообмен в легких у больных, находящихся в критическом состоянии, устраняет тромбоцитопению и повышает неспецифический иммунитет. Суточная доза СА носит индивидуальный характер и зависит от длительности полученного клинического эффекта, достигая в некоторых случаях 900 мг СА в сутки. Летальная доза для СА составляет 164 мг/кг, что в клинической практике недостижимо [29]. За рубежом серотонин не применяется в клинической практике.

Применение экзогенного 5-HT обосновано у больных с COVID-19, так как известно, что он в малых дозах (25-50 мкг/100 г веса тела) способствует формированию СПА и вазодилатации: происходит рост активности *парасимпатической нервной системы* (ПНС), антиокислительной и противосвертывающей систем, также 5-HT вызывает в гипоталамусе повышение концентрации *γ-аминомасляной кислоты* (ГАМК), умеренное снижение ацетилхолина и норадреналина. В больших дозах (свыше 50 мкг/100 г веса тела организма) – 5-HT вызывает вазоконстрикцию и кататоксический эффект, проявляющийся в виде достоверной растущей динамики ацетилхолина, норадреналина и ГАМК. При этом в плазме крови наблюдаются противоположные эффекты, в отличие от режима малых доз, проявляющиеся в виде снижения содержания ацетилхолина, в то время, как адреналин, норадреналин и кортизол – возвращаются к исходному уровню, или значительно превышают его [8, 12].

Также доказаны противовоспалительные эффекты лекарственных препаратов, увеличивающих содержание 5-HT в ЦНС, что указывает на схожие эффекты 5-HT у больных с COVID-19. При применении данных препаратов происходит снижение провоспалительных цитокинов, вызывающих депрессию [100], в частности, снижение продукции *IL-1β* и *TNF-α*. Выявлено, что при эффективном лечении умеренной и тяжелой депрессии снижались цитокины *Th1 (IFN-γ)* и повышались противовоспалительные *Th2 (IL-10)*. При ожирении происходит хроническое сосудистое воспаление, сопровождающееся повышением уровня *резистина* и деградацией серотониновых рецепторов в организме, что объясняет, на наш взгляд, высокую летальность больных с ожирением от COVID-19.

Таким образом, перспективным направлением в лечении и реабилитации больных с COVID-19 и ожирением является нормализация цитокинового статуса, что может быть достигнуто путем совместного применения ТЭС и СА. К настоящему времени активно изучается применение трансцеребрального электрофореза СА и потенцирования антистрессорных эффектов ТЭС, выбран оптимальный сочетанный режим, при котором будет происходить как ТЭС, так и электрофорез СА [36].

Заключение. Таким образом, применение экзогенного 5-HT в сочетании в ТЭС патогенетически обосновано и является дополнительным и необходимым компонентом при лечении больных в группе риска тяжелого течения с ожирением и COVID-19. Данный способ медикаментозного лечения основан на устранении дисфункции гладкой мускулатуры и нарушенной эндогенной вазомоторики, перистальтики сосудов, вазомоции, что ведет к устранению тканевой гипоксии и нормализации метаболизма во всех тканях, в том числе миокарде и ЖТ, и выздоровлению больных. Учитывая системность воздействия, данные физические методы как по отдельности, так и в сочетании, будут приводить к нормализации ФСО, улучшению качества жизни пациентов с ожирением и COVID-19, что приведет, в конечном счете, к снижению их смертности и ранней реабилитации.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Тульской области № ДС-164

Литература

1. Александров А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Абдалкина Е.Н., Дроздова Е.Н., Шестакова М.В. Резистин и диабетическая кардиомиопатия: патогенетический взаимосвязи // *Consilium medicum. Кардиология*. 2014. Т. 16, № 10. С. 109–116.
2. Борисова О.Н., Купеев В.Г., Токарев А.Р. Транскраниальная электростимуляция и электрофорез серотонина в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // *Вестник новых медицинских технологий*. 2018. Т. 25, №2. С. 97–104. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067.
3. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения // *Проблемы эндокринологии*. 2016. № 6. С. 33–39.
4. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардио-метаболический синдром // *Артериальная гипертензия*. 2014. №5. С. 422–432.
5. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 2. С. 5–13.

6. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Галкин Р.А. Резистин-маркер сердечно-сосудистых заболеваний // Ожирение и метаболизм. 2017. Т.14, №4. С. 5–9.
7. Гладких П.Г., Токарев А.Р., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с аминалоном при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. № 4. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf> (дата обращения: 21.11.2017).
8. Горячева А.А., Морозов В.Н., Пальцева Е.М., Хадарцев А.А. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, №. 3. С. 28–30.
9. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. № 163(5). С. 560–563.
10. Дедов И.И. Ожирение и нарушения липидного обмена: монография. М.: МИА, 2011. 57 с.
11. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы // Артериальная гипертензия. 2011. №3. С. 12–17.
12. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. С. 58–59.
13. Занин С.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Малышева А.В. Гистологическое обоснование эффективности ТЭС-терапии при экспериментальном ишемическом инсульте // Современные проблемы науки и образования. 2015. №1-1. С. 34–36.
14. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения: 14.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719
15. Каримова Э.А., Слободнюк Н.А., Мартынова С.А. Эффективность применения транскраниальной электростимуляции у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа // Национальные проекты-приоритет развития здравоохранения регионов. 2019. №1 С. 97–99.
16. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf> (дата обращения: 26.05.2015). DOI: 10.12737/11432
17. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Гетман Е.А. Адипокины: биологические, патофизиологические и метаболические эффекты // Внутренняя медицина. 2009. № 3. С. 18–26.
18. Косыгина А.В., Васюкова О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины - гормоны жировой ткани // Проблемы эндокринологии. 2009. № 1. С. 44–50.
19. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболическая активность резистина при бронхиальной астме и ожирении // Наука сегодня: задачи и пути их решения: материалы. 2018. №1 С. 139.
20. Лебедев В.П. О возможностях применения транскраниальной электростимуляции защитных (эндорфинергических) механизмов мозга для лечения сахарного диабета: экспериментально-клиническое исследование // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, № 1. С. 12–15.
21. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 48–51.
22. Паличева Е.И., Бородкина Д.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А. Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз: фенотипические особенности и терапевтический потенциал // Атеросклероз. 2020. №16(2). С. 63–72.
23. Полонская Я.В. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // Атеросклероз. 2020. Т. 16, №2. С. 73–79.
24. Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнева Е.М. Связь гормонов жировой ткани с липидным и углеводным обменом у мужчин с коронарным атеросклерозом // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №4. С. 46–51.
25. Прилепа С.А., Токарев А.Р., Купеев Р.В. Коррекция психоэмоционального стресса при сахарном диабете 2-го типа. В сборнике: Медицинские технологии в клинической практике. Тула, 2017. С. 5–10.
26. Ржешевский А.В. Смертельная "триада": липотоксичность, окислительный стресс и феноптоз // Биохимия. 2013. Т. 78, № 9. С. 1265–1277.

27. Романцова Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // *Ожирение и метаболизм*. 2015. №12(4). С. 5–13. DOI:10.14341/ОМЕТ201545-13.
28. Сафоничева О.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Кидалов В.Н. Теория и практика восстановительной медицины. Том VI. Мануальная диагностика и терапия: Монография. Тула: ООРИФ «ИНФРА» – Москва, 2006. 152 с.
29. Симоненков А.П., Ключев В.М. Синдром серотониновой недостаточности. М.: Изд-во Бином, 2013. 96 с.
30. Сеницкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017. №3. С. 155–165.
31. Скворцов В.В., Гумаренко А.В., Скворцова Е.М. Применение транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) в медицине // *Физиотерапевт*. 2009. № 11. С. 20–28.
32. Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Эйдемиллер Н.С., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Толщина эпикардиальной жировой ткани как маркер различных фенотипов ожирения у пациентов молодого возраста с бронхиальной астмой // *Пульмонология*. 2020. №30(1). С. 7–15.
33. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активации и защита органов-мишеней. Томск: Томский университет, 2012. 294 с.
34. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Сусллова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа // *Бюллетень сибирской медицины*. 2015. №14(5). С. 73–82.
35. Токарев А.Р., Симоненков А.П., Каменев Л.И. Перспективы транскраниальной электростимуляции и электрофореза серотонина в лечении COVID-19 (обзор литературы) // *Актуальные клинические исследования в новых условиях пандемии COVID-19*. 2020. №1. С. 75–81.
36. Токарева С.В., Токарев А.Р., Панышина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. № 4. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf> (дата обращения: 23.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496
37. Трофименко А.И., Нехай Ф.А., Каде А.Х. Динамика цитокинового статуса и уровня – эндорфина у больных с ишемическим инсультом при применении ТЭС-терапии // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. № 6. С. 147–150.
38. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2019. №21(4). С. 633–642.
39. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.
40. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2017. №4. . Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf> (дата обращения: 06.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556.58821996
41. Barbarash O., Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Belik E., Akbasheva O. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction // *Diabetol Metab Syndr*. 2016. № 8. P. 24.
42. Bobbert P., Jenke A., Bobbert T. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy // *Eur J Heart Fail*. 2012. №14(11). P. 1265–1275.
43. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome // *Obes Rev*. 2000. № 1(1). P. 4756.
44. Britton K.A., Fox C.S. Perivascular adipose tissue and vascular disease // *Clin. Lipidol*. 2011. № 6. P. 79–91. DOI: 10.2217/clp.10.89.
45. Bulloch J.M., Daly C.J. Autonomic nerves and perivascular fat: Interactive mechanisms // *Pharmacol. Ther*. 2014. № 143. P. 61–73. DOI: 10.1016/j.pharmthera. 2014.02.005.
46. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J., Lindsay R., Howard B.V. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. №91(1). P. 64–68. DOI: 10.1210/jc.2005-1653.
47. Caussy C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. №1. P. 24–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1).

48. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease // *Front Cardiovasc Med.* 2020. № 7. P. 22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
49. Chen C., Jiang J., Lu J.M. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *AJP // Heart and Circulatory Physiology.* 2010. №299(1). P. 193–201.
50. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 – A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19), 2020.
51. Chu S., Ding W., Li K. Plasma Resistin Associated With Myocardium Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome // *Circ J.* 2008. №72(8). P. 1249–1253.
52. Cicer F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // *Crit Care Resusc.* 2020. № 25. P. 65–68.
53. COVID-19. Подробная статистика по коронавирусу. [Электронный ресурс]. URL: [http:// coronavirus-monitor.ru/statistika/](http://coronavirus-monitor.ru/statistika/) (Дата обращения: 01.02.2021).
54. Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China // *J Clin Med.* 2020. № 9 (2). P. 575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>.
55. Dobrin J.S., Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014. №8(3). P. 373–391.
56. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications // *Endocrine Reviews.* 2020. № 41 (3). P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa011>.
57. Espinola-Klein C. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome // *Front Biosci.* 2011. №16(1). P. 1663.
58. Fernández-Alfonso M.S., Somoza B., Tsvetkov D., Kuczmanski A., Dashwood M., Gil-Ortega M. Role of perivascular adipose tissue in health and disease // *Compr. Physiol.* 2018. Vol. 8. P. 23–59.
59. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations // *J. Am. Heart Assoc.* 2014. Vol. 3. P. 582. DOI: [10.1161/JAHA.113.000582](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000582).
60. Frankel D.S., Vasan R.S., D'Agostino R.B. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure // *J Am Coll Cardiol.* 2009. № 53(9). P. 754–762.
61. Gaborit B., Venteclef N., Ancel P., Pelloux V., Gariboldi V., Leprince P. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, periventricular, or pericoronary location // *Cardiovasc Res.* 2015. № 108(1). P. 62–73. DOI: [10.1093/cvr/cvv208](https://doi.org/10.1093/cvr/cvv208).
62. Garg S., Kim L., Whitaker M., O'Halloran A. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020.
63. Gentile M.T., Vecchione C., Marino G. Resistin Impairs Insulin-Evoked Vasodilation // *Diabetes.* 2008. № 57(3). P. 577–583.
64. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Kashtalov V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipokine indicator profiles post-myocardial infarction // *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. Vol. 17. P. 40.
65. Gualillo O., Gonzalez-Juanatey J.R., Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives // *Trends Cardiovasc Med.* 2007. № 17(8). P. 275–283. DOI: [10.1016/j.tcm.2007.09.005](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.09.005).
66. Havel P.I. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin // *Curr. Opin Lipidol.* 2002. № 13. P. 51–59.
67. Higuchi M., Dusing G.J., Peshavariya H. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes // *Stem Cells Dev* 2013. №22. P. 878–888.
68. Horvath T.L., Andrews Z.B., Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS // *Trends Endocrinol Metab* 2009. №20. P. 78–87.
69. Huang Y., Lu Y., Huang Y.M., Wang M., Ling W., Sui Y., Zhao H.L. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Metabolism.* 2020. №113. P. 154378. DOI: [10.1016/j.metabol.2020.154378](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378).
70. Iacobellis G., Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005. № 90(11). P. 6300–6302.
71. Jamaluddin M.S., Weakley S.M., Yao Q., Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease // *Br J Pharmacol.* 2012. №165(3). P. 622–632.
72. Jung H.S., Park K.H., Cho Y.M. Resistin is secreted from macrophages in atherosclerosis and promotes atherosclerosis // *Cardiovasc Res.* 2006. № 69(1). P. 76–85. DOI: [10.1016/j.cardiores.2005.09.015](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.09.015).

73. Kim M., Oh I.K., Sacata S. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension // *I Moll. Cell. Cardiol.* 2008. № 45 (2). P. 270–280.
74. Li G., Fan Y., Lai Y. Coronavirus infections and immune responses // *Med. Virol.* 2020. № 92 (4). P. 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
75. Lohn M., Dubrovskaja G., Lauterbach B., Luft F.C., Gollasch M., Sharma A.M. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor // *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2002. Vol. 16. P. 1057–1063.
76. Maffetone P.B., Laursen P.B. The perfect storm: Coronavirus (Covid-19) pandemic meets overfat pandemic // *Front Public Health.* 2020. № 8. P. 135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135>.
77. Mahabadi A.A., Lehmann N., Kalsch H., Robens T., Bauer M., Dykun I. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf recall study // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014. № 7(9). P. 909–916.
78. Maier H.E., Lopez R., Sanchez N., Ng S. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults // *J Infect Dis.* 2018. № 218 (9). P. 1378–1382. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>
79. Mauro C.R., Ilonzo G., Nguyen B.T., Yu P., Tao M., Gao I., Seidman M.A., Nguyen L.L., Ozaki C.K. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue // *Am. J. Surg.* 2013. Vol. 206. P. 241–244.
80. Menzaghi C., Marucci A., Antonucci A. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals // *Sci Rep.* 2017. №7. P. 44337.
81. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes // *PLOS ONE.* 2013. № 8(6). P. 64729. DOI: 10.1371/journal.pone.0064729.
82. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state / Savini I., Catani M.V., Evangelista D., Gasperi V., [et al.] // *Int J Mol Sci.* 2013. №21. P. 10497–10538.
83. Ohmori R., Momiyama Y., Kato R., Taniguchi H., Ogura M., Ayaori M., Nakamura H., Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol.* 2005. №19. P. 379–380. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.022.
84. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease // *Circ Res.* 2016. № 118 (11). P. 1752–1770. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>.
85. PCodoñer-Franch, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy // *Clin. Chim. Acta.* 2015. №438. P. 46–54.
86. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China // *Clin Infect Dis.* 2020. № 71 (15). P. 762–768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
87. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting // *Diabetes.* 2014. № 53 (7). P. 1671–1679.
88. Samad F., Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis // *Blood.* 2013. № 122 (20). P. 3415–3422. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-427708>.
89. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms // *Circulation.* 2020. №1. P. 36–38
90. Sell H., Habich C., Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance // *Nat Rev Endocrinol.* 2012. № 8(12). P. 709–716. DOI:10.1038/nrendo.2012.114.
91. Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides // *Dan. Med. J.* 2015. Vol. 62, № 11. P. 91–97.
92. Skilton M.R., Nakhla S., Sieveking D.P. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005. № 32(10). P. 839–844.
93. Van Dam A.D., Boon M.R., Berbée J.F.P., Rensen P.C.N., van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development // *Eur. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 816. P. 82–92.
94. Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases // *Eur. Heart J.* 2015. №36(13). P. 795–805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv099.
95. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 214. P. 3–10.
96. Verma S. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction // *Circulation.* 2003. №108(6). P. 736–740.
97. Wang H., Chen D-y., Cao J. High Serum Resistin Level may be an Indicator of the Severity of Coronary Disease in Acute Coronary Syndrome // *Chin Med Sci J.* 2009. №24(3). P. 161–166.
98. Wong M.L., Dong C., Maestre-Mesa J., Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response // *Mol. Psychiatry.* 2008. №13(8). P. 800–812.
99. Wronkowitz N., Romacho T., Sell H., Eckel G. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Disease // *Front Horm Res.* 2014. № 43. P. 79–92. DOI:10.1159/000360560.

100. Wu F.G., Wu C.C., Kuo P.L., Wu M.T. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016. № 6. P. 20. DOI:10.1186/s12872-016-0195-5.
101. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. № 323 (13). P. 1239–1242. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
102. Yim J., Rabkin S.W. Differences in Gene Expression and Gene Associations in Epicardial Fat Compared to Subcutaneous Fat // *Horm Metab Res*. 2017. № 49(5). P. 327–337. DOI:10.1055/s-0042-119202
103. Zaim S. COVID-19 and multi-organ response // *Current Problems in Cardiology*. 2020. № 1. P. 100618.
104. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. № 95. P. 66–76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

References

1. Aleksandrov AA, Shackaja OA, Kuharenko SS, Jadrinskaja MN, Abdalkina EN, Drozdova EN, Shestakova MV. Rezistin i diabeticheskaja kardiomiopatiya: patogeneticheskij vzaimosvjazi [Resistin and diabetic cardiomyopathy: pathogenetic relationships]. *Consilium medicum. Kardiologija*. 2014;16(10):109-16. Russian.
2. Borisova ON, Kupeev VG, Tokarev AR. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija i jelektroforez serotoninina v kompleksnom lechenii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Transcranial electrostimulation and serotonin electrophoresis in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2018;25(2):97-104. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16067. Russian.
3. Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Možno li nazvat' visceral'-noe ozhirenie ključevym faktorom paradoksa ozhireniya [Can visceral obesity be called the key factors of the obesity paradox]. *Problemy jendokrinologii*. 2016;6:33-9. Russian.
4. Bojarinova MA, Rotar' OP, Konradi AO. Adipokiny i kardio-metabolicheskij sindrom [Adipokines and cardio-metabolic syndrome]. *Arterial'naja gipertenzija*. 2014;5:422-32. Russian.
5. Vavilova TP, Pleten' AP, Miheev RK. Biologicheskaja rol' adipokinov kak markerov patologicheskikh sostojanij [Biological role of adipokines as markers of pathological conditions]. *Voprosy pitaniya*. 2017;86(2):5-13. Russian.
6. Verbovoj AF, Canava IA, Galkin RA. Rezistin-marker serdečno-sosudistyh zabolevanij [Resistin-marker of cardiovascular diseases]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2017;14(4):5-9. Russian.
7. Gladkih PG, Tokarev AR, Kupeev VG. Transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sochetanii s aminalonom pri psihojemocional'nom stresse (kratkoe soobshhenie) [transcranial electrical stimulation in combination with amination in psychoemotional stress (short message)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. *Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Nov 21];4 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-8.pdf>.
8. Gorjacheva AA, Morozov VN, Pal'ceva EM, Hadarcev AA. Vozdejstvie jekzogenogo serotoninina na sistemnye reakcii zhivogo organizma [The effect of exogenous serotonin on the systemic reactions of a living organism]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2007;14(3):28-30. Russian.
9. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva JuA, Antonova LV, Matveeva VG. Adipokinovyj i citokinovyj profili jepikardial'noj i podkozhnoj zhirovoj tkani u pacientov s ishemicheskoy boleznu serdca [Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with ischemic heart disease]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2017;163(5):560-3. Russian.
10. Dedov II. Ozhirenie i narusheniya lipidnogo obmena: monografija [Obesity and lipid metabolism disorders: monograph]. Moscow: MIA; 2011. Russian.
11. Drapkina OM, Korneeva ON, Palatkina LO. Adipokiny i serdečno-sosudistye zabolevanija: patogeneticheskie paralleli i terapevticheskie perspektivy [Adipokines and cardiovascular diseases: pathogenetic parallels and therapeutic perspectives]. *Arterial'naja gi-pertenzija*. 2011;3:12-7. Russian.
12. Zanin SA, Kade AH, Kadomcev DV, Pasechnikova EA, Golubev VG, Plotnikova VV, Sharov MA, Azarkin EV, Kocharjan VJe. TJeS-terapija. sovremennoe sostojanie problemy [TES-therapy. modern state of the problem]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2017;1:58-9. Russian.
13. Zanin SA, Kade AH, Trofimenko AI, Malysheva AV. Gistologicheskoe obosnovanie jef-fektivnosti TJeS-terapii pri jeksperimental'nom ishemicheskom insulte [Histological justification of the effectiveness of TES therapy in experimental ischemic stroke]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015;1-1:34-6. Russian.
14. Ivanov DV, Hadarcev AA, Fudin NA. Kletochnye tehnologii i transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sporte [Cellular technologies and transcranial electrostimulation in sports]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. *Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 14];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719
15. Karimova JeA, Slobodnjuk NA, Martynova SA. Jeffektivnost' primenenija transkraniálnoj jelektrostimuljacji u pacientov pozhilogo vozrasta s saharnym diabetom 2 tipa [Efficiency of transcranial

electrostimulation in elderly patients with type 2 diabetes mellitus]. *Nacional'nye proekty-prioritet razvitiya zdorvoohraneniya regionov*. 2019;1:97-9. Russian.

16. Kireev SS, Tokarev AR. Central'naja i perifericheskaja gemodinamika pri ozhireнии (literaturnyj obzor problemy i sobstvennye issledovanija) [Central and peripheral hemodynamics in obesity (literary review of the problem and own research)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2015 [cited 2015 May 26];2 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf>. DOI: 10.12737/11432

17. Kovaleva ON, Ambrosova TN, Ashheulova TV, Getman EA. Adipokiny: biologicheskie, patofiziologicheskie i metabolicheskie jeffekty [Adipokines: biological, pathophysiological and metabolic effects]. *Vnutrennjaja medicina*. 2009;3:18-26. Russian.

18. Kosygina AV, Vasjukova OV. Novoe v patogeneze ozhireniya: adipokiny - gormony zhirovoj tkani [Novoe v patogeneze obese: adipokiny-hormones of adipose tissue]. *Problemy jendokrinologii*. 2009;1:44-50. Russian.

19. Kytikova OJu, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolicheskaja aktivnost' rezistina pri bronhial'noj astme i ozhireнии [Metabolic activity of resistin in bronchial asthma and obesity]. *Nauka segodnja: zadachi i puti ih reshenija: materialy*. 2018;1:139. Russian.

20. Lebedev VP. O vozmozhnostjah primenenija transkraniial'noj jelektrostimuljacji zashhitnyh (jendorfinergicheskikh) mehanizmov mozga dlja lechenija saharnogo diabeta: jeksperimental'no-klinicheskoe issledovanie [On the possibilities of using transcranial electrical stimulation of the protective (endorphinergic) mechanisms of the brain for the treatment of diabetes mellitus: experimental and clinical research]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2010;3(1):12-5. Russian.

21. Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Hadarcev AA, Iljashenko LK. Avtomatizacija diagnostiki vozrastnyh izmenenij parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. *Medicinskaja tehnika*. 2018;3:48-51. Russian.

22. Palicheva EI, Borodkina DA, Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva JuA. Perivaskuljarnaja zhirovaja tkan' i ateroskleroz: fenotipicheskie osobennosti i terapevticheskij potencial [Perivascular adipose tissue and atherosclerosis: phenotypic features and therapeutic potential]. *Ateroskleroz*. 2020;16(2):63-72. Russian.

23. Polonskaja JaV. COVID-19 i serdechno-sosudistye zabolevanija [COVID-19 and cardiovascular diseases]. *Ateroskleroz*. 2020;16(2):73-9. Russian.

24. Polonskaja JaV, Kashtanova EV, Stahneva EM. Svjaz' gormonov zhirovoj tkani s lipidnym i uglevodnym obmenom u muzhchin s koronarnym aterosklerozom [The relationship of adipose tissue hormones with lipid and carbohydrate metabolism in men with coronary atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2015;4:46-51. Russian.

25. Prilepa SA, Tokarev AR, Kupeev RV. Korrekcija psihojemocional'nogo stressa pri saharnom diabete 2-go tipa [Correction of psychoemotional stress in type 2 diabetes mellitus]. V *sbornike: Medicinskie tehnologii v klinicheskoy praktike*. Tula; 2017. Russian.

26. Rzheshhevskij AV. Smertel'naja "triada": lipotoksichnost', okislitel'nyj stress i fenoptoz [Lethal "triad": lipotoxicity, oxidative stress and phenoptosis]. *Biohimija*. 2013;78(9):1265-77. Russian.

27. Romancova TI, Ovsjannikova AV. Perivaskuljarnaja zhirovaja tkan': rol' v patogeneze ozhireniya, saharnogo diabeta 2 tipa i serdechno-sosudistoj patologii [Perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of obesity, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2015;12(4):5-13. DOI:10.14341/OMET201545-13. Russian.

28. Safonicheva OG, Hadarcev AA, Es'kov VM, Kidalov VN. Teorija i praktika vosstanovi-tel'noj mediciny. Tom VI. Manual'naja diagnostika i terapija [heory and practice restore-tional medicine]: Monografija. Tula: OORIF «INFRA» – Moscow; 2006. Russian.

29. Simonenkov AP, Kljuzhev VM. Sindrom serotoninovoj nedostatochnosti [Serotonin insufficiency syndrome]. Moscow: Izd-vo Binom; 2013. Russian.

30. Sinickij MJu, Ponasenko AV, Gruzdeva OV. Geneticheskij profil' i sekretom adipoci-tov visceral'noj i podkozhnoj zhirovoj tkani u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami [Genetic profile and secret of adipocytes of visceral and subcutaneous adipose tissue in patients with cardiovascular diseases]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij*. 2017;3:155-65. Russian.

31. Skvorcov VV, Tumarenko AV, Skvorcova EM. Primenenie transkraniial'noj jelektrostimuljacji (TJeS-terapii) v medicine [pplication of transcranial electrostimulation (TES-therapy) in medicine]. *Fizioterapevt*. 2009;11:20-8. Russian.

32. Solov'eva IA, Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AJu, Gordeeva NV, Jejdemiller NS, Anikin DA, Anikina DA. Tolshhina jepikardial'noj zhirovoj tkani kak marker razlichnyh fenotipov ozhireniya u pacientov mladogo vozrasta s bronhial'noj astmoj [Thickness of epicardial adipose tissue as a marker of various obesity phenotypes in young patients with bronchial asthma]. *Pul'monologija*. 2020;30(1):7-15. Russian.

33. Tepljakov AT. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. Citokinovaja jekspressija, immunnaja aktivacii i zashhita organov-mishenej [Chronic heart failure. Cytokine expression, immune activation, and target organ protection]. Tomsk: Tomskij univeristet; 2012. Russian.

34. Tepljakov AT, Ahmedov ShD, Suslova TE, Andrijanova AV, Kuznecova AV, Protopopova NV, Kaljuzhin VV, Nasanova ON. Vlijanie rezistina na techenie ishemicheskoy bolezni serdca u pacientov s

saharnym diabetom 2-go tipa [Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2015;14(5):73-82. Russian.

35. Tokarev AR, Simonenkov AP, Kamenev LI. Perspektivy transkranal'noj jelektrostimuljaccii i jelektroforeza serotoninina v lechenii COVID-19 (obzor literatury) [Prospects of transcranial electrostimulation and electrophoresis of serotonin in the treatment of COVID-19 (literature review)]. *Aktual'nye klinicheskie issledovanija v novyh uslovijah pandemii COVID-19*. 2020;1:75-81. Russian.

36. Tokareva SV, Tokarev AR, Pan'shina MV. Sposoby vyjavlenija kardiometabolicheskogo riska u ljudej s visceral'nym ozhireniem i vozmozhnosti ego kompleksnoj korrekcii metodami lazernogo izluchenija i transkranal'noj jelektrostimuljaccii (obzor literatury) [Methods for detecting cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibility of its complex correction by laser radiation and transcranial electrical stimulation (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2019 [cited 2019 Jul 23];4 [about 12 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496

37. Trofimenko AI, Nehaj FA, Kade AH. Dinamika citokinovogo statusa i urovnja – jendorfina u bol'nyh s ishemicheskim insul'tom pri primenenii TJeS-terapii [Dynamics of cytokine status and level of-endorphin in patients with ischemic stroke when using TES-therapy]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2015;6:147-50. Russian.

38. Uchasova EG, Gruzdeva OV, Dyleva JuA, Belik EV. Rol' perivaskuljarnoj zhirovoj tkani v razvitii ateroskleroticheskikh i neateroskleroticheskikh zabolevanij [The role of perivascular adipose tissue in the development of atherosclerotic and non-atherosclerotic diseases]. *Medicinskaja immunologija*. 2019;21(4):633-42. Russian.

39. Fudin NA, Hadarcev AA, Moskvina SV. Transkranal'naja jelektrostimuljaccija i lazeroforez serotoninina u sportsmenov pri sochetanii utomlenija i psihojemocional'nogo stressa [Transcranial electrostimulation and laserophoresis of serotonin in athletes with a combination of fatigue and psychoemotional stress]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2019;96(1):37-42. Russian.

40. Hromushin VA, Gladkih PG, Kupee V. G. Transkranal'naja jelektrostimuljaccija i aminalon v lechenii psihojemocional'nogo stressa u nauchnyh rabotnikov [Transcranial electrostimulation and amination in the treatment of psychoemotional stress in scientific workers]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 06];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556_58821996

41. Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Belik E, Akbasheva O. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:24.

42. Bobbert P, Jenke A, Bobbert T. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(11):1265-75.

43. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2000;1(1):4756.

44. Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin. Lipidol*. 2011;6:79-91. DOI: 10.2217/clp.10.89.

45. Bulloch JM, Daly CJ. Autonomic nerves and perivascular fat: Interactive mechanisms. *Pharmacol. Ther*. 2014;143:61-73. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.005.

46. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ, Lindsay R, Howard BV. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):64-8. DOI: 10.1210/jc.2005-1653.

47. Caussy C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;1:24-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30160-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30160-1).

48. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.

49. Chen C, Jiang J, Lu JM. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *AJP. Heart and Circulatory Physiology*. 2010;299(1):193-201.

50. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 – A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19); 2020.

51. Chu S, Ding W, Li K. Plasma Resistin Associated With Myocardium Injury in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2008;72(8):1249-53.

52. Cicer F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;25:65-8.

53. COVID-19. Podrobnaja statistika po koronavirusu. [Jelektronnyj resurs]. Available from: <http://coronavirus-monitor.ru/statistika/>.

54. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med*. 2020;9 (2):575. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9020575>.

55. Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;8(3):373-91.

56. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocrine Reviews*. 2020;41(3):11. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa011>.
57. Espinola-Klein C. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci*. 2011;16(1):1663.
58. Fernández-Alfonso MS, Somoza B, Tsvetkov D, Kuczanski A, Dashwood M, Gil-Ortega M. Role of perivascular adipose tissue in health and disease. *Compr. Physiol*. 2018;8:23-59.
59. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3:582. DOI: 10.1161/JAHA.113.000582.
60. Frankel DS, Vasan RS, D'Agostino RB. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(9):754-62.
61. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, Pelloux V, Gariboldi V, Leprince P. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, periventricular, or pericoronary location. *Cardiovasc Res*. 2015;108(1):62-73. DOI:10.1093/cvr/cvv208.
62. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020.
63. Gentile MT, Vecchione C, Marino G. Resistin Impairs Insulin-Evoked Vasodilation. *Diabetes*. 2008;57(3):577-83.
64. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, Borodkina D, Akbasheva O, Belik E, Karetnikova V, Brel N, Kokov A, Kashtalov V, Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipokine indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018;17:40.
65. Gualillo O, Gonzalez-Juanatey JR, Lago F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2007;17(8):275-83. DOI:10.1016/j.tcm.2007.09.005.
66. Havel PI. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein and adiponectin. *Curr. Opin Lipidol*. 2002;13:51-9.
67. Higuchi M, Dusing GJ, Peshavariya H. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev* 2013;22:878-88.
68. Horvath TL, Andrews ZB, Diano S. Fuel utilization by hypothalamic neurons: Roles for ROS. *Trends Endocrinol Metab* 2009;20:78-87.
69. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, Zhao HL. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020;113:154378. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378.
70. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6300-2.
71. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):622-32.
72. Jung HS, Park KH, Cho YM. Resistin is secreted from macrophages in atherosclerosis and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1):76-85. DOI:10.1016/j.cardiores.2005.09.015.
73. Kim M, Oh IK, Sacata S. Role of resistin in cardiac contractility and hypertension. *I Moll. Cell. Cardiol*. 2008;45(2):270-80.
74. Li G, Fan Y, Lai Y. Coronavirus infections and immune responses. *Med. Virol*. 2020;92(4):424-32. DOI: 101002/jmv.25685.
75. Lohn M, Dubrovskaya G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol*. 2002;16:1057-63.
76. Maffettone PB, Laursen PB. The perfect storm: Coronavirus (Covid-19) pandemic meets overfat pandemic. *Front Public Health*. 2020;8:135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00135>.
77. Mahabadi A, Lehmann N, Kalsch H, Robens T, Bauer M, Dykun I. Association of epicardial adipose tissue with progression of coronary artery calcification is more pronounced in the early phase of atherosclerosis: Results from the Heinz Nixdorf recall study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):909-16.
78. Maier HE, Lopez R, Sanchez N, Ng S. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis*. 2018;218(9):1378-82. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy370>
79. Mauro CR, Ilonzo G, Nguyen BT, Yu P, Tao M, Gao I, Seidman MA, Nguyen LL, Ozaki CK. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue. *Am. J. Surg*. 2013;206:241-4.
80. Menzaghi C, Marucci A, Antonucci A. Suggestive evidence of a multi-cytokine resistin pathway in humans and its role on cardiovascular events in high-risk individuals. *Sci Rep*. 2017;7:44337.
81. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L. Serum resistin cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *PLOS ONE*. 2013;8(6):64729. DOI: 10.1371/journal.pone.0064729.
82. Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, et al. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *Int J Mol Sci*. 2013;14:5497-538.
83. Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, Taniguchi H, Ogura M, Ayaori M, Nakamura H, Ohsuzu F. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;19:379-80. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.022.

84. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1752-70. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306883>.
85. PCodeñer-Franch, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clin. Chim. Acta.* 2015;438:46-54.
86. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762-68. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
87. Rajala MW, Qi Y, Patel HR. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes.* 2014;53(7):1671-9.
88. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415-22. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-427708>.
89. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020;1:36-8
90. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(12):709-16. DOI:10.1038/nrendo.2012.114.
91. Seven E. Overweight, hypertension and cardiovascular disease: focus on adipocytokines, insulin, weight changes and natriuretic peptides. *Dan. Med. J.* 2015;62(11):91-7.
92. Skilton MR, Nakhla S, Sieveking DP. Pathophysiological levels of the obesity related peptides resistin and ghrelin increase adhesion molecule expression on human vascular endothelial cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(10):839-44.
93. Van Dam AD, Boon MR, Berbée JFP, Rensen PCN, van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;816:82-92.
94. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokines. *Eur. Heart J.* 2015;36(13):795-805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz099.
95. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2011;214:3-10.
96. Verma S. Resistin Promotes Endothelial Cell Activation: Further Evidence of Adipokine-Endothelial Interaction. *Circulation.* 2003;108(6):736-40.
97. Wang H, Chen D-y, Cao J. High Serum Resistin Level may be an Indicator of the Severity of Coronary Disease in Acute Coronary Syndrome. *Chin Med Sci J.* 2009;24(3):161-6.
98. Wong ML, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol. Psychiatry.* 2008;13(8):800-12.
99. Wronkowitz N, Romacho T, Sell H, Eckel G. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Disease. *Front Horm Res.* 2014;43:79-92. DOI:10.1159/000360560.
100. Wu FG, Wu CC, Kuo PL, Wu MT. Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2016;6:20. DOI:10.1186/s12872-016-0195-5.
101. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
102. Yim J, Rabkin SW. Differences in Gene Expression and Gene Associations in Epicardial Fat Compared to Subcutaneous Fat. *Horm Metab Res.* 2017;49(5):327-37. DOI:10.1055/s-0042-119202
103. Zaim S. COVID-19 and multi-organ response. *Current Problems in Cardiology.* 2020;1:100618.
104. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;95:66-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

Библиографическая ссылка:

Токарева С.В., Токарев А.Р. Тяжелое течение COVID-19 при ожирении. Возможности реабилитации транскраниальной электростимуляцией и серотонином (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf> (дата обращения: 19.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8*

Bibliographic reference:

Tokareva SV, Tokarev AR. Tjazeloe techenie COVID-19 pri ozhireнии. Vozmozhnosti reabilitacii transkranial'noj jelektrostimuljaciej i serotoninom (obzor literatury) [Severe COVID-19 course in obesity. Possibilities in the rehabilitation with transcranial electrostimulation and serotonin (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2021 [cited 2021 Feb 19];1 [about 16 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-8

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЕГИДРОГЕНАЗ НЕОСТРИАТУМА
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОДНОКРАТНОГО И ФРАКЦИОНИРОВАННОГО
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Н.А. НАСОНОВА, Н.Т. АЛЕКСЕЕВА, Д.А. СОКОЛОВ, А.Г. КВАРАЦХЕЛИЯ, Ж.А. АНОХИНА

*ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: nata.nasonova.79@mail.ru*

Аннотация. Влияние малых доз ионизирующего излучения на организм человека является важной и сложной темой научных исследований. Полученные результаты научных исследований могут послужить морфологическим обоснованием для прогнозирования изменений в нервной системе в отдаленные сроки после общего облучения при разработке рекомендаций для санитарно-гигиенического нормирования ионизирующего излучения в рабочей зоне и проведении мероприятий, направленных на профилактику и лечение индуцируемых излучением патологических состояний. **Цель работы.** В данной работе коллектив авторов дает оценку воздействия малых доз ионизирующего излучения на активность дегидрогеназ головного мозга, в частности на область неостриатума при однократном и фракционированном видах облучения. **Материалы и методы исследования.** Материал исследования включал в себя стриопаллидарную систему головного мозга, точнее, область неостриатума. Гистохимическими методами выявляли активность дегидрогеназ изучаемой области исследования. **Результаты и их обсуждение.** Производилось облучение ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр, что относится к критерию малых доз. Анализируя полученные данные, было выделено 3 срока пострadiационного периода, такие как, период начальных проявлений, выраженных изменений и период восстановления, во время которых производилось выявление изменения активности таких дегидрогеназ, как сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы согласно вышеуказанным срокам. Однократное и фракционированное общее облучение ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр с поглощенной мощностью 50 сГр/ч, согласно полученным данным, вызывает в неостриатуме в различные сроки пострadiационного периода комплекс однотипных неспецифических пограничных, деструктивных и адаптационных изменений, имеющих фазный характер. **Выводы.** Фракционированное облучение по сравнению с однократным сопровождается менее выраженными патологическими изменениями в стриопаллидарной системе.

Ключевые слова: хвостатое ядро, ионизирующее излучение, неостриатум, стриопаллидарная система, дегидрогеназы.

FUNCTIONAL CHANGES IN NEOSTRIATUM DEHYDROGENASES WHEN EXPOSED TO SINGLE AND FRACTIONATED IONIZING RADIATION

N.A. NASONOVA, N.T. ALEKSEEVA, D.A. SOKOLOV, A.G. KVARATSKHELIA, ZH.A. ANOKHINA

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

Abstract. The effect of low doses of ionizing radiation on the human body is an important and complex topic of scientific research. The obtained results of scientific research can serve as a morphological justification for predicting changes in the nervous system in the long term after General radiation exposure when developing recommendations for sanitary and hygienic regulation of ionizing radiation in the work area and carrying out measures aimed at the prevention and treatment of radiation-induced pathological conditions. **The research purpose.** In this paper, the authors assess the effect of low doses of ionizing radiation on the activity of brain dehydrogenases, in particular on the neostriatum region under single and fractionated types of radiation. **Materials and methods.** The material of the study consisted of striopallidary system of the brain, more precisely the area of neostriatum. Histochemical methods revealed the activity of dehydrogenases in the study area. **Results and its discussion.** Ionizing radiation was irradiated at a dose of 0.5 Gy, which is a low-dose criterion. Analyzing the obtained data, 3 periods of the post-radiation period were identified, such as the period of initial manifestations, pronounced changes and the recovery period, during which changes in the activity of such dehydrogenases as succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase were detected according to the above terms. Single and fractionated total exposure to ionizing radiation at a dose of 0.5 Gy with an absorbed power of 50 Gy/h, according to the data obtained, causes a complex of similar non-specific borderline, destructive and adaptive changes in the neostriatum at different times of the post-radiation period, which have a phase character. **Conclusions.** Fractionated radiation compared to a single one is accompanied by less pronounced pathological changes in the striopallidary system.

Keywords: caudate nucleus, ionizing radiation, neostriatum, striopallidary system, dehydrogenase.

Актуальность. Данные из различных отечественных и международных литературных источников о морфологических изменениях разнообразных структур центральной нервной системы после влияния ионизирующего воздействия, накопленные к настоящему времени, лишь в общих моментах отражают характер компенсаторно-приспособительных, деструктивных и реактивных реакций на облучение [1]. Результаты данного исследования расширяют представления о морфофункциональных перестройках, происходящих в неостриатуме при облучении малыми дозами ионизирующего излучения [2]. Эти данные важны для морфологической оценки влияния малых доз ионизирующего излучения на регуляторную систему организма [3, 6].

Цель работы – выявление непосредственных и отдаленных нестохастических последствий общего облучения и его влияния на нейроны хвостатого ядра стриопаллидарной системы.

Материалы и методы исследования. Эксперимент планировался и проводился на базе Института военной медицины Минобороны РФ, Москва. Данный эксперимент был выполнен на 186 крысах-самцах весом 200-230 г в возрасте 1,5-2 мес. (к моменту начала эксперимента). Протокол экспериментов по отбору животных и изъятию их из опыта составлен в соответствии с принципами биоэтики и надлежащей лабораторной практики, которые опубликованы в «Международных рекомендациях по проведению биомедицинских исследований на животных (1985 г.) и приказе Министерства Российской Федерации № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении Правил лабораторной практики». Животных подвергали общему равномерному однократному и фракционированному гамма-облучению (спектр 1,2 МэВ) в дозе 0,5 Гр. При однократном облучении животных выводили из эксперимента спустя 1,7 ч; 5,0 ч; 1; 3; 7; 14; 30 дней, 6 месяцев, 1 год и 1,5 года после облучения. При фракционированном облучении общая доза поглощалась за 5 дней. Мощность дозы облучения составила 50 сГр / ч. Статистический анализ включал вычисление средних величин, дисперсии, стандартного отклонения, ошибки среднего, коэффициентов асимметрии и эксцесса.

Результаты и их обсуждение. На основании полученных данных, согласно характеру изменений, протекающих в неостриатуме на разных по времени этапах пострадиационного периода, нами установлено 3 основных периода:

1. Начальный период изменений после воздействия;
2. Период выраженных изменений нейроцитов;
3. Период стабилизации клеточного состава стриопаллидарной системы.

Период начальных проявлений длился до 5 часов после облучения, во время которого активность окислительно-восстановительных ферментов (СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ) понижалась по отношению к контролю в неостриатуме на 18,6%, 17,7% и 53,2% соответственно указанным ферментам.

Таким образом, во время выраженных изменений нейроцитов хвостатого ядра, преобладают процессы, сопровождающиеся некоторым снижением биоэнергетических механизмов [4].

Во время выраженных изменений, продолжающихся до 14 дней постлучевого периода, в неостриатуме происходила иная перемена активности дегидрогеназ, нежели в периоде начальных изменений. Изменение активности СДГ в неостриатуме во время периода выраженных изменений характеризовалось снижением ее уровня через 5 часов и периодом ее же повышения (1-е сутки - 7-е сутки), не достигая исходного значения. Активность ЛДГ в клетках хвостатого ядра в период выраженных изменений характеризовалась непродолжительным снижением через 5 часов, не достигая контрольного уровня, и периодами однонаправленного повышения (5 часов - 3 дня) выше исходного значения [5]. Наибольший уровень активности Г-6-ФДГ, превышающий контрольные значения, наблюдался на 14-е сутки.

Таким образом, изменение активности ферментов в пострадиационном периоде носило фазный характер. Периоды активности СДГ и ЛДГ в хвостатом ядре стриопаллидарной системы характеризовались одновременным снижением через 100 мин. и 14 сут. ниже контрольного значения и относительным повышением спустя 5 ч и 6 мес. после воздействия. Кроме того, угнетение активности Г-6-ФДГ сочеталось с понижением активности СДГ и ЛДГ спустя 100 мин. после облучения.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что угнетение активности ключевого фермента биоэнергетического обмена, участвующего в извлечении энергии (ЛДГ) в гликолитическом цикле потребления глюкозы, компенсируется на 14-е сут. увеличением активности пентозофосфатного пути превращения углеводов [6]. Основываясь на данных о защитно-приспособительной роли гексозо-монофосфатного шунта, направленной на предотвращение окислительного повреждения мембранных структур клеток, а также на доказательствах участия этого метаболического пути в доставке Д-рибозы и НАДФ·Н для биосинтеза нуклеиновых кислот, мы в праве полагать, что существенная роль в обеспечении функции стриопаллидарной системы в ранние сроки после гамма-облучения в дозе 0,5 Гр принадлежит мобилизации пентозофосфатного пути превращения углеводов.

Угнетение уровня ключевых ферментов циклов лимонной кислоты и гликолиза характеризовалось последующим повышением активности пентозофосфатного пути утилизации глюкозы (*G-6-FDG*) в периоде восстановления, который длился от 14 дней до 1,5 лет, при этом происходила постепенная нормализация активности всех окислительно-восстановительных ферментов [7].

При фракционированном облучении в дозе 0,5 Гр через день по сравнению с однократным облучением в той же дозе активность окислительно-восстановительных ферментов изменилась. Активность *SDH* через 1 день, 6 месяцев и через 1 год после фракционного воздействия в дозе 0,5 Гр был выше на 24,5%, 10,5% и 13,2% соответственно в хвостатом ядре по сравнению с однократным воздействием в той

же дозе [8].

Через 1,5 года различия в сравниваемых группах были незначительными. Активность ЛДГ в сравниваемых группах была различной. Через 1 день и 6 месяцев после воздействия не было установлено достоверных различий в активности ЛДГ между сравниваемыми методами облучения. Через год после фракционного облучения было отмечено повышение активности ЛДГ в хвостатом ядре на 16% по сравнению с однократным облучением за тот же период.

Через 1,5 г после фракционного облучения отмечено снижение активности ЛДГ в неостриатуме на 35,4% по сравнению с однократным воздействием в той же дозе. Через 1 день и 6 месяцев после фракционного воздействия между сравниваемыми группами не было обнаружено значимых различий в активности *G-6-FDG* в хвостатом ядре [9].

Спустя 12 мес. после фракционированного воздействия активность *G-6-ФДГ* в неостриатуме оказалась на 12,2% выше, чем при однократном виде облучения в тот же временной промежуток [10]. Через 1,5 г после фракционного воздействия уровень *G-6-ФДГ* в хвостатом ядре был на 16,7% ниже, чем при однократном воздействии за тот же период.

Так, если мы сравним эффекты, вызываемые различными видами облучения, то фракционированное облучение в дозе 0,5 Гр вызывает менее выраженные морфо-функциональные изменения неостриатума, чем однократный ионизирующий эффект, полностью восстанавливающиеся к 1,5 годам постлучевого периода, что не противоречит литературным данным [11].

Выводы. Однократное и фракционированное (5 дней, 0,1 Гр в сутки) суммарное воздействие ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр с поглощенной мощностью 50 сГр / ч вызывает в разное время комплекс однотипных неспецифических пограничных, деструктивных и адаптивных изменений неостриатума. Пострадиационный период после однократного воздействия включает 3 временных промежутка: период начальных проявлений (до 5 часов), период выраженных изменений (до 14 дней) и период стабилизации (до 1,5 лет). Фракционированное облучение по сравнению с разовой дозой сопровождается менее выраженными патологическими изменениями стриопаллидной системы.

Литература

1. Гундарова О.П., Двурекова Е.А., Федоров В.П. Радиационно-индуцированные изменения нуклеиновых кислот нейронов мозжечка // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8, № 3. С. 26–34.
2. Гундарова О.П., Федоров В.П., Кварацхелия А.Г., Маслов Н.В. Радиационно-индуцированные изменения содержания белка в нейронах головного мозга // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 2. С. 17–25. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-17-25
3. Емельянчик С.В., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М. Нейроглобин в нейронах лобной и теменной коры головного мозга белых крыс при холестазе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 1. С. 24–29. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-24-29
4. Ишунина Т.А., Боголепова И.Н., Свааб Д.Ф. Морфофункциональные изменения и компенсаторные механизмы в головном мозге человека при старении и болезни Альцгеймера // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 1. С. 77–85. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85
5. Карандеева А.М., Кварацхелия А.Г., Насонова Н.А., Соболева М.Ю. Изменения нейроно-глиальных соотношений базальных ядер головного мозга при старении на примере хвостатого ядра // Клиническая геронтология. 2019. Т. 25, № 9–10. С. 51.
6. Насонова Н.А., Алексеева Н.Т., Кварацхелия А.Г., Соколов Д.А., Ильичева В.Н., Анохина Ж.А., Маслов Н.В., Гундарова О.П., Минасян В.В. Однократное воздействие малыми дозами ионизирующего излучения приводит к морфофункциональным изменениям в хвостатом ядре головного мозга // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. № 4. Публикация 3-21. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-21.pdf> (дата обращения: 20.07.2018).
7. Насонова Н.А., Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Кварацхелия А.Г., Писарев Н.Н., Заварзин А.А., Фетисов С.О., Лопатина Л.А. Изменения нейронного и глиального состава бледного шара в различные сроки пострадиационного периода // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 3. С. 187–193.
8. Насонова Н.А., Кварацхелия А.Г., Соколов Д.А., Карандеева А.М., Анохина Ж.А. Структурно-функциональные изменения клеток бледного шара при воздействии малых доз ионизирующего излучения // Асимметрия. 2018. Т. 12, № 4. С. 602–604.
9. Насонова Н.А., Соколов Д.А., Анохина Ж.А., Лопатина Л.А. Реакция нейронов хвостатого ядра на однократное облучение в дозе 0,5 гр с различной мощностью дозы // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 196.
10. Панкрашова Е.Ю., Федоров А.В., Дробленков А.В. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 2. С. 66–75. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75
11. Соколов Д.А., Насонова Н.А., Ильичева В.Н. Изменения нейроно-глиальных отношений в хвостатом ядре при действии фракционированного облучения в дозе 0,5 гр в различные сроки пострадиационного периода // Асимметрия. 2018. Т. 12, № 4. С. 472–475.

References

1. Gundarova OP, Dvurekova EA, Fedorov VP. Radiacionno-inducirovannye izmeneniya nukleinovykh kislot neyronov mozzhechka [Radiation-induced changes in nucleic acids of cerebellar neurons]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2019;8(3):26-34. Russian.
2. Gundarova OP, Fedorov VP, Kvarachelija AG, Maslov NV. Radiacionno-inducirovannye izmeneniya sodержaniya belka v neyronah golovnogogo mozga [Radiation-induced changes in protein content in brain neurons]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020;9(2):17-25. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-17-25. Russian.
3. Emel'janchik SV, Karnjushko OA, Zimatkin SM. Neiroglobin v neyronah lobnoj i temennoj kory golovnogogo mozga belyh krysov pri holestaze [Neuroglobin in neurons of the frontal and parietal cortex of the brain of white rats with cholestasis]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020;9(1):24-9. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-24-29. Russian.
4. Ishunina TA, Bogolepova IN, Svaab DF. Morfofunkcional'nye izmeneniya i kompensatornye mehanizmy v golovnom mozge cheloveka pri starenii i bolezni Al'cgejmery [Morphofunctional changes and compensatory mechanisms in the human brain during aging and Alzheimer's disease]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020;9(1):77-85. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85. Russian.
5. Karandeeva AM, Kvarachelija AG, Nasonova NA, Soboleva MJu. Izmeneniya neyrono-glijal'nykh sootnoshenij bazal'nykh jader golovnogogo mozga pri starenii na primere hvostatogo jadra [Changes in the neuronal-gliar ratios of the basal nuclei of the brain during aging on the example of the caudate nucleus]. Klinicheskaja gerontologija. 2019;25(9–10):51. Russian.
6. Nasonova NA, Alekseeva NT, Kvarachelija AG, Sokolov DA, Il'icheva VN, Anohina ZhA, Maslov NV, Gundarova OP, Minasjan VV. Odnokratnoe vozdejstvie malymi dozami ionizirujushhego izlucheniya privodit k morfofunkcional'nym izmenenijam v hvostatom jadre golovnogogo mozga [Single exposure to small doses of ionizing radiation leads to morphofunctional changes in the caudate nucleus of the brain]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2018 [cited 2018 Jul 20];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/3-21.pdf>.
7. Nasonova NA, Alekseeva NT, Sokolov DA, Kvarachelija AG, Pisarev NN, Zavarzin AA, Fetisov SO, Lopatina LA. Izmeneniya neyronnogo i glijal'nogo sostava blednogo shara v razlichnye sroki postradiacionnogo perioda [Changes in the neural and gliar composition of the pale globe in different periods of the post-radiation period]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2018;25(3):187-93. Russian.
8. Nasonova NA, Kvarachelija AG, Sokolov DA, Karandeeva AM, Anohina ZhA. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya kletok blednogo shara pri vozdejstvii malyx doz ionizirujushhego izlucheniya [Structural and functional changes of pale globe cells under the influence of low doses of ionizing radiation]. Asimmetrija. 2018;12(4):602-4. Russian.
9. Nasonova NA, Sokolov DA, Anohina ZhA, Lopatina LA. Reakcija neyronov hvostatogo jadra na odnokratnoe obluchenie v doze 0,5 gr s razlichnoj moshhnost'ju dozy [Reaction of caudate nucleus neurons to single irradiation at a dose of 0.5 gy with different dose rates]. Morfologija. 2018;153(3):196. Russian.
10. Pankrashova EJu, Fedorov AV, Droblenkov AV. Reaktivnye izmeneniya kletok limbicheskoj kory mozga pri otravlenii jetanolom, alkogol'noj abstinenicii i hronicheskoj alkogol'noj intoksikacii u cheloveka [Reactive changes in the cells of the limbic cortex of the brain during ethanol poisoning, alcohol withdrawal and chronic alcohol intoxication in humans]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020;9(2):66-75. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75. Russian.
11. Sokolov DA, Nasonova NA, Il'icheva VN. Izmeneniya neyrono-glijal'nykh otnoshenij v hvostatom jadre pri dejstvii frakcionirovannogo oblucheniya v doze 0,5 gr v razlichnye sroki postradiacionnogo perioda [Changes in neuron-gliar relations in the caudate nucleus under the action of fractionated irradiation at a dose of 0.5 gy in different periods of the post-radiation period]. Asimmetrija. 2018;12(4):472-5. Russian.

Библиографическая ссылка:

Насонова Н.А., Алексеева Н.Т., Соколов Д.А., Кваратцхелия А.Г., Анохина Ж.А. Функциональные изменения дегидрогеназ неостриатума при воздействии однократного и фракционированного ионизирующего излучения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/2-1.pdf> (дата обращения: 20.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-2-1*

Bibliographic reference:

Nasonova NA, Alekseeva NT, Sokolov DA, Kvaratskhelia AG, Anokhina ZhA. Funkcional'nye izmeneniya degidrogenaz neostriatuma pri vozdejstvii odnokratnogo i frakcionirovannogo ionizirujushhego izlucheniya [Functional changes in neostriatum dehydrogenases when exposed to single and fractionated ionizing radiation]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Feb 20];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/2-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-2-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ
ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ МЕРОПРИЯТИЙ РЕГИОНАЛЬНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЧИСТАЯ ВОДА»

И.И. МЕХАНТЬЕВ^{*,**}, О.В. КЛЕПИКОВ^{**,***}, Л.А. МАСАЙЛОВА^{*}, Л.В. МОЛОКАНОВА^{***},
Л.В. ПОПОВА^{***}

^{*}Управление Роспотребнадзора по Воронежской области,
ул. Космонавтов, д. 21а, г. Воронеж, 340038, Россия, e-mail: ty@rpn.vrn.ru

^{**}Воронежский государственный университет,
Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Россия, e-mail: office@main.vsu.ru

^{***}Воронежский государственный университет инженерных технологий,
Проспект Революции, д. 19, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: post@vsuet.ru

Аннотация. Целью исследования являлась оценка риска здоровью населения Воронежской области, обусловленного водным фактором, для обоснования мероприятий региональной составляющей Федерального проекта «Чистая вода». **Объектом исследования** являлась система централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения в разрезе 33-х административных территорий Воронежской области. **Предметом исследования** – качество питьевой воды и связанный с ним риск здоровью населения. В исследовании использованы данные регионального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга за временной период 2010-2020 годы. **Материалы и методы исследования.** В целях оценки влияния на здоровье населения проведены расчёты неканцерогенного риска при воздействии основных химических загрязнителей питьевой воды распределительной водопроводной сети в 237-ми мониторинговых точках. Методическую основу исследования определял поэтапный расчёт рисков (коэффициентов и индексов опасности) по алгоритму руководства Р.2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 05.03.2004). **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что неприемлемый риск для здоровья населения ряда административных территорий Воронежской области обусловлен воздействием железа, марганца и нитратов, содержащихся в питьевой воде централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения. Ведущей составляющей в формировании заболеваемости, ассоциированной с неудовлетворительным качеством питьевой воды распределительной сети, является повышенная концентрация нитратов в водоисточниках ряда территорий. Проблема нитратного загрязнения питьевой воды требует постоянного контроля со стороны организаций Роспотребнадзора. Неприемлемый риск для здоровья населения по данному фактору выявлен в 12-ти из 33-х муниципальных образований Воронежской области (в 16-ти населённых пунктах 60-ти из 237 мониторинговых точек контроля). Количество населения, подверженного воздействию, составило более 22,5 тыс. человек. **Заключение.** Исследование показало, что оценку риска для здоровья населения следует рассматривать как эффективный механизм реализации потенциала организаций Роспотребнадзора, ориентированный на достижение основных целевых показателей федеральных (региональных) программ и национальных проектов.

Ключевые слова: питьевая вода, централизованное водоснабжение, качество воды, риск для здоровья.

HEALTH RISK ASSESSMENT OF THE POPULATION IN THE VORONEZH REGION TO JUSTIFY
THE MEASURES FOR THE REGIONAL COMPONENT OF THE FEDERAL PROJECT
"CLEAN WATER"

I.I. MEKHANTIEV^{*,**}, O.V. KLEPIKOV^{**,***}, L.A. MASAJLOVA^{*}, L.V. MOLOKANOVA^{***},
L.V. POPOVA^{***}

^{*}Department of Rosпотребнадзор in the Voronezh Region,
Kosmonavtov Str., 21a, Voronezh, 394038, Russia, e-mail: ty@rpn.vrn.ru

^{**}Voronezh State University, University Square, 1, Voronezh, 394018, Russia, e-mail: office@main.vsu.ru

^{***}Voronezh State University of Engineering Technologies,
Revolutsyi Ave., 17, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: post@vsuet.ru

Abstract. The research purpose was to assess the health risk of the population in the Voronezh region caused by the water factor, to justify the activities of the regional component of the Federal project "Clean Water". The object of the study was the centralized drinking water supply system in the context of 33 administrative territories of the Voronezh region. The subject of the research is the quality of drinking water and the associated health risks of the population. The study used data from the regional information fund of social and hygienic

monitoring for the time period 2010-2020. *Materials and research methods.* In order to assess the impact on public health, calculations of non-carcinogenic risk were carried out under the influence of the main chemical pollutants of drinking water in the distribution water supply network at 237 monitoring points. The methodological basis of the study was determined by a step-by-step calculation of risks (coefficients and hazard indices) according to the algorithm of the manual R.2.1.10.1920-04 "Guidelines for assessing the risk to public health when exposed to chemicals that pollute the environment" (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on 03/05/2004). *Results and its discussion.* It has been established that an unacceptable risk to the health of the population of a number of administrative territories of the Voronezh region is due to the impact of iron, manganese and nitrates contained in drinking water from centralized drinking water supply systems. The leading component in the formation of morbidity associated with the unsatisfactory quality of drinking water in the distribution network is the increased concentration of nitrates in water sources in a number of territories. The problem of nitrate pollution of drinking water requires constant monitoring by Rospotrebnadzor organizations. An unacceptable risk to public health for this factor was identified in 12 out of 33 municipalities of the Voronezh region (in 16 settlements, 60 out of 237 monitoring points of control). The number of the population exposed was more than 22.5 thousand people. *Conclusion.* The study showed that risk assessment for public health should be considered as an effective mechanism for realizing the potential of Rospotrebnadzor organizations, focused on achieving the main targets of federal (regional) programs and national projects.

Keywords: drinking water, centralized water supply, water quality, health risk.

Актуальность. Всемирная организация здравоохранения обращает внимание на рост числа случаев заболеваний по причине нехватки питьевой воды и ухудшения её показателей качества [1, 6]. Федеральным проектом «Чистая вода» (национальный проект «Экология») определены основные индикативные показатели качества питьевого водоснабжения, выраженные в долях: 90,8% – для всего населения Российской Федерации и 99,0% – для городского населения (год достижения индикативных показателей – 2024) [2].

Эффективное управление санитарно-эпидемиологическим благополучием населения, в том числе в сфере обеспечения гигиенически безопасного питьевого водопользования населения, на современном вводит в задачи и функции межведомственной системы социально-гигиенического мониторинга, управляющая и координирующая роль в которой отведена Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзору) [3]. В рамках функционирования данной системы оцениваются демографические потери и риски для здоровья населения, ассоциированные с неблагоприятным воздействием факторов среды обитания, в том числе имеющих место в сфере водоснабжения [4, 5, 7, 8].

Своевременное информирование государственных структур на подведомственной территории о критериях и результативных значениях рисков для здоровья населения, возложенное на организации Роспотребнадзора, обеспечивают адекватное принятие адресных мер по его снижению и предотвращению [10]. В связи с этим, достижение уровня приемлемых рисков при воздействии различных факторов среды обитания следует рассматривать одним из наиболее важных трендов дальнейшего совершенствования системы социально-гигиенического мониторинга [11].

Для Воронежской области решение проблемных вопросов в секторе водоснабжения является одной из первостепенных региональных задач. В региональных исследованиях установлено, что показатели качества питьевой воды на административных территориях области, в первую очередь, определяют факторы природного характера [9, 12]. Ситуацию усугубляют отсутствие эффективной водоочистки в отношении химических веществ (в первую очередь, нитратов); сохраняющееся антропогенное загрязнение подземных водоносных горизонтов; изношенность водопроводных сетей.

Цель исследования – оценка риска здоровью населения Воронежской области, обусловленного водным фактором, для обоснования мероприятий региональной составляющей Федерального проекта «Чистая вода».

Материалы и методы исследования. В исследовании по оценке риска здоровью населения, связанного с качеством питьевой воды по показателям химической безвредности, использованы материалы региональной системы социально-гигиенического мониторинга, функционирующей в Управлении Роспотребнадзора по Воронежской области, за период 2010 по 2020 годы по 33 административным территориям Воронежской области в 237 контрольных точках. Качество питьевой воды оценивалось в распределительной водопроводной сети в рамках программы мониторинговых наблюдений по каждой рецепторной точке (мониторинговой точке контроля).

Методическую основу исследования определял поэтапный расчёт рисков (коэффициентов и индексов опасности) по алгоритму руководства Р.2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 05.03.2004). При оценке экспозиции рассмотрены унифицированные сценарии: «взрослые» - расчёт дозы по рецепторным точкам осуществлялся по средним много-

летним концентрациям и 95-му-перцентилю концентрации; «дети до 6 лет» – расчёты выполнены по средним территориальным концентрациям и 95-му-перцентилю. Расчётные значения показателей неканцерогенного риска сопоставлялись с допустимым уровнем риска ($HQ, HI \leq 1,0$).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования, на первоначальном этапе, установлено, что по результатам проведения социально-гигиенического мониторинга за качеством питьевой воды в указанном временном периоде, гигиенические нормативы поллютантов были превышены в 50% муниципальных образований Воронежской области (16 территорий). На данном этапе исследования категорию приоритетных химических веществ, обуславливающих региональное загрязнение питьевой воды, подаваемой населению, сформировали железо, марганец, нитраты. Наиболее часто отмечались превышения нормативов содержания железа – в 48,5% территориальных делений (на 16-ти территориях из 33-х в 95 рецепторных точках). Превышения нормативов по содержанию марганца имели место в 12,1% городских округов и муниципальных районов (4 территории по 12 контрольным точкам); нитратов – в 9,1% (на 3-х административных территориях в 24 мониторинговых точках контроля).

Анализ риска здоровью населения выполнен при «базовом» уровне воздействия основных загрязнителей, обуславливающих качество питьевой воды, с детализацией по 237 точкам контроля.

Таблица

Показатели неканцерогенного риска, обусловленные присутствием нитратов в питьевой воде систем централизованного водоснабжения (период 2010-2020 годы)

Наименование муниципального образования (муниципальный район/городской округ)	Количество		Неканцерогенный риск				Численность населения под воздействием, человек
	населенных пунктов	точек контроля	Коэффициент опасности HQ		Индекс опасности (с учетом однонаправленного действия других загрязнителей) HI		
	дети (6 лет) мин./макс.	взрослые мин./макс.	дети (6 лет) мин./макс.	взрослые мин./макс.			
Всего	16	60	0,97-5,67	0,42-2,43	1,01-5,71	0,43-2,45	22250
Борисоглебский ГО	1	3	1,26-1,65	0,54-0,71	1,32-1,71	0,56-0,73	4260
Верхнемамонский	1	3	1,24-1,27	0,53-0,55	1,29-1,33	0,55-0,56	1144
Кантемировский	1	4	1,28-1,32	0,55-0,57	1,35-1,39	0,58-0,59	125
Каширский	1	3	1,15-1,17	0,49-0,52	1,17-1,23	0,50-0,53	1223
Лискинский	2	6	1,44-1,52	0,62-0,65	1,46-1,56	0,63-0,67	2917
		2	1,02-1,15	0,44-0,49	1,06-1,18	0,45-0,50	1100
Новоусманский	1	3	1,10-1,13	0,47-0,48	1,11-1,14	0,48-0,49	172
Острогожский	1	2	1,20-1,45	0,51-0,62	1,25-1,48	0,53-0,63	706
Павловский	1	3	1,06-1,11	0,45-0,48	1,12-1,17	0,48-0,50	200
Подгоренский	1	6	0,97-1,12	0,41-0,48	1,03-1,18	0,44-0,50	639
Рамонский	4	6	1,39-1,99	0,59-0,85	1,42-2,01	0,61-0,86	3150
		4	2,58-3,20	1,10-1,37	2,61-3,30	1,12-1,38	1345
		5	4,20-5,67	1,80-2,43	4,24-5,71	1,82-2,45	1000
		3	2,88-4,05	1,24-1,74	2,93-4,09	1,26-1,75	640
Репьёвский	1	5	0,99-2,31	0,42-0,99	1,05-2,37	0,45-1,01	3430
Хохольский	1	2	0,97-0,99	0,42-0,43	1,01-1,02	0,43-0,44	199

Как было установлено, в 56-ти населенных пунктах, где расположены контрольные точки качества питьевой воды в распределительной сети системы социально-гигиенического мониторинга, неканцерогенный риск здоровью от воздействия железа и марганца (по средним территориальным концентрациям) для индикаторных групп населения находится на допустимом уровне ($HQ < 1$). При этом, имеются единичные превышения приемлемого уровня риска, рассчитанного по 95-перцентилю концентрации ($HQ_{\text{железо}}$ до 1,12, $HQ_{\text{марганец}}$ до 1,25).

По результатам оценки неканцерогенного риска по средним территориальным концентрациям нитратов, присутствующих в распределительной сети централизованного хозяйственно-питьевого водо-

снабжения региона, установлено, что наиболее «уязвимой» группой выступает детское население (до 6 лет). Допустимый уровень риска для данной возрастной группы превышен в 1/3 муниципальных образований Воронежской области (в 15 населенных пунктах по 60 точкам контроля), и варьировал от 1,02 до 5,67 (табл.).

Показатели неканцерогенного риска для здоровья взрослого населения, обусловленного вероятным поступлением нитратов с питьевой водой, превышают приемлемый уровень в 3-х населенных пунктах в 12 точках контроля 1-го муниципального района – Рамонского, где установлен HQ в интервале от 1,10 до 2,43.

Неприемлемый уровень неканцерогенного риска, при условии вероятного однонаправленного воздействия среднесуточных концентраций нитратов на систему органов кроветворения (HI), получен по возрастным группам: «дети до 6 лет» - по 12-ти административным территориям (в 16-ти населённых пунктах по 60 мониторинговым точкам контроля); «взрослые» – по 2-м муниципальным районам (в 4-х населённых пунктах по 13 рецепторным точкам).

Результаты и их обсуждение. В ранее проведенных на территории Воронежской области исследованиях обращено внимание на факты превышения гигиенических нормативов качества питьевой воды по санитарно-химическим показателям. К приоритетным показателям следует отнести концентрации железа (общ.), марганца, нитратов, бора, а также общую жесткость [9, 12].

В целях количественной характеристики ущерба здоровью от воздействия химической составляющей питьевой воды проведены расчеты неканцерогенного риска. По результатам проведенных нами исследований, в качестве наиболее опасного для здоровья населения загрязнителя питьевой воды для ряда территорий Воронежской области следует рассматривать нитраты. Согласно выполненным расчетам суммарная численность населения под воздействием нитратов составила порядка 1,0% населения Воронежской области (около 22,2 тыс. человек). В отдельных мониторинговых точках установлены факты недопустимого уровня риска от воздействия железа и марганца в питьевой воде.

Вероятное неблагоприятное воздействие на состояние здоровья человека повышенных концентраций в питьевой воде нитратов, а также железа и марганца, имеет значимые доказательные позиции в ранее выполненных исследованиях в других регионах Российской Федерации [13, 14].

Реализованный на основе данных региональной системы мониторинга подход позволил определить конкретные «проблемные точки» (населенные пункты) и ориентировочно оценить количество населения, употребляющего питьевую воду, качество которой неудовлетворительно по критериям оценки риска для здоровья.

Заключение. Установлено, что неприемлемый риск для здоровья населения ряда административных территорий Воронежской области обусловлен воздействием железа, марганца и нитратов, содержащихся в питьевой воде централизованных систем хозяйственно-питьевого водоснабжения. Ведущей составляющей в формировании заболеваемости, ассоциированной с неудовлетворительным качеством питьевой воды распределительной сети, является повышенная концентрация нитратов в водоисточниках ряда территорий. Проблема нитратного загрязнения питьевой воды требует постоянного контроля со стороны организаций Роспотребнадзора. Неприемлемый риск для здоровья населения по данному фактору выявлен в 12-ти из 33-х муниципальных образований Воронежской области (в 16-ти населённых пунктах 60-ти из 237 мониторинговых точек контроля). Количество населения, подверженного воздействию, составило более 22,5 тыс. человек.

Информирование органов власти субъектового и местного уровней о рисках для здоровья населения на подведомственной территории обеспечивают своевременное принятие адресных мер по его снижению и предотвращению. Результаты проведенного исследования стали основой для актуализации мероприятий региональной составляющей федерального проекта «Чистая вода» (включение населенных пунктов, где существует риск для здоровья населения, в две региональные программы). Кроме того, уже по итогам 2019-2020 годов в 15% муниципальных образований Воронежской области (5 из 33 административных территорий, 7 населенных пунктов) реализованы мероприятия по снижению риска здоровью населения, обусловленного неудовлетворительным качеством питьевой воды: по 6-ти населенным пунктам выполнены реконструкция и ремонт объектов централизованных сетей хозяйственно-питьевого водоснабжения; завершено строительство станции обезжелезивания и обеззараживания воды на водозаборе в г. Борисоглебск.

Важными последующими элементами управления риском должны рассматриваться: контроль риска, прогноз ситуации и оценка ущербов здоровью в целях определения наилучших мероприятий (сценариев) по их устранению и минимизации. С учетом региональных особенностей, на основе материалов о рисках для здоровья населения, требуется дальнейшая разработка и актуализация региональных составляющих федерального проекта «Чистая вода» национального проекта «Экология», ориентированных на сохранение достигнутых уровней обеспеченности населения качественной питьевой водой и достижение основных целевых показателей.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Воронежской области, проект №19-45-360003 р_а «Исследование закономерностей формирования экологических рисков, связанных с состоянием хозяйственно-питьевого и рекреационного водопользования населения в бассейне реки Дон на территории Воронежской области»

Конфликт интересов: автора заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Бремя болезней и оценка эффективности затрат. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. URL: http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/burden/ru/ (дата обращения 17.12.20).
2. Горбанев С.А., Еремин Г.Б., Новикова Ю.А., Выучейская Д.С. Федеральный проект "Чистая вода". Первые итоги // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019. Т. 14, №1. С. 252–259.
3. Зайцева Н.В., Клейн С.В., Вековшинина С.А., Сбоев А.С., Цинкер М.Ю. Оценка результативности и экономической эффективности контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора в сфере водоснабжения // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 11. С. 1188–1195.
4. Зайцева Н.В., Май И.С., Клейн С.В., Кирьянов Д.А. Методические аспекты и результаты оценки демографических потерь, ассоциированных с вредным воздействием факторов среды обитания и предотвращаемых действиями Роспотребнадзора, в регионах Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. 2018. № 301 (4). С. 15–20.
5. Зайцева Н.В., Сбоев А.С., Клейн С.В., Вековшинина С.А. Качество питьевой воды: факторы риска для здоровья населения и эффективность контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора // Анализ риска здоровью. 2019. № 2. С. 44–55.
6. Какое воздействие на здоровье людей в мире оказывает безопасная вода? Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/features/qa/70/ru/> (дата обращения: 17.12.20).
7. Кирьянов Д.А., Цинкер М.Ю., Историк О.А., Степанов Е.Г., Давлетнуров Н.Х., Ефремов В.М. К оценке в регионах эффективности контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора по критериям предотвращенных экономических потерь от смертности и заболеваемости населения, ассоциированных с негативным воздействием факторов среды обитания // Анализ риска здоровью. 2017. № 3. С. 12–20.
8. Клейн С.В., Вековшинина С.А. Приоритетные факторы риска питьевой воды систем централизованного питьевого водоснабжения, формирующие негативные тенденции в состоянии здоровья населения // Анализ риска здоровью. 2020. № 3. С. 49–60.
9. Пичужкина Н.М., Чубирко М.И., Михалькова Е.В. Гигиеническая оценка риска для здоровья детей, ассоциированного с вредным воздействием факторов среды обитания // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2018. № 73. С. 113–115.
10. Попова А.Ю., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Мишина А.Л., Ярушин С.В. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья // Гигиена и санитария. 2017. № 12 (96). С. 1226–1230.
11. Попова А.Ю., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Орлов М.С., Ярушин С.В., Мишина А.Л. Научная концепция развития нормативно-методической основы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения // Гигиена и санитария. 2017. № 96 (12). С. 1226–1230
12. Прожорина Т.И., Куролап С.А., Гребенникова О.А. Геоэкологическая оценка состояния централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения малых городов Воронежской области // Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле. 2019. № 29(2). С. 213–220.
13. Рахманин Ю.А., Мельцер А.В., Киселев А.В., Ерастова Н.В. Гигиеническое обоснование управленческих решений с использованием интегральной оценки питьевой воды по показателям химической безвредности и эпидемиологической безопасности // Гигиена и санитария. 2017. № 96 (4). С. 302–305.
14. Розенталь О.М., Александровская Л.Н. Риск-ориентированный подход к оценке качества воды источников питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. 2019. № 5(98). С. 563–569.

References

1. Bremja boleznej i ocenka jeffektivnosti zatrat. Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija: ofi-cial'nyj sajt [Burden of disease and cost-benefit assessment. World Health Organization: official site]. Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/burden/ru/. Russian.
2. Gorbanev SA, Eremin GB, Novikova JuA, Vyuchejskaja DS. Federal'nyj proekt "Chistaja voda" [Federal project "Clean Water". First results]. Pervye itogi. Zdorov'e - osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih reshenija. 2019;1(14):252-9. Russian.
3. Zajceva NV, Klejn SV, Vekovshinina SA, Sboev AS, Cinker MJu. Ocenka rezul'tativnosti i jekonomicheskoj jeffektivnosti kontrol'no-nadzornoj dejatel'nosti Rospotrebnadzora v sfere vodosnabzhenija

[Evaluation of the effectiveness and economic efficiency of the control and supervisory activities of Rospotrebnadzor in the field of water supply]. *Gigiena i sanitarija*. 2020;11(99):1188-95. Russian.

4. Zajceva NV, Maj IS, Klejn SV, Kir'janov DA. Metodicheskie aspekty i rezul'taty ocenki demograficheskikh poter', associirovannyh s vrednym vozdejstviem faktorov sredy obitaniya i predotvrashhaemyh dejstvijami Rospotrebnadzora, v regionah Rossijskoj Federacii [Methodological aspects and results of the assessment of demographic losses associated with the harmful effects of environmental factors and prevented by the actions of Rospotrebnadzor in the regions of the Russian Federation. Population health and habitat]. *Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya*. 2018;301(4):15-20. Russian.

5. Kachestvo pit'evoj vody: faktory riska dlja zdorov'ja naselenija i jeffektivnost' kontrol'no-nadzornoj dejatel'nosti Rospotrebnadzora [Drinking water quality: risk factors for public health and the effectiveness of the control and supervision activities of Rospotrebnadzor]. *Analiz riska zdorov'ju*. 2019;2:44-55. Russian.

6. Kakoe vozdejstvie na zdorov'e ljudej v mire okazyvaet bezopasnaja voda? Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya [What is the impact of safe water on human health? World Health Organization]. Available from: <https://www.who.int/features/qa/70/ru/>. Russian.

7. Kir'janov DA, Cinker MJu, Istorik OA, Stepanov EG, Davleturov NH, Efremov VM. K ocenke v regionah jeffektivnosti kontrol'no-nadzornoj dejatel'nosti Rospotrebnadzora po kriterijam predotvrashhennyh jekonomicheskikh poter' ot smertnosti i zabolevaemosti naselenija, associirovannyh s negativnym vozdejstviem faktorov sredy obitaniya [To the assessment in the regions of the effectiveness of the control and supervisory activities of Rospotrebnadzor according to the criteria of prevented economic losses from mortality and morbidity of the population associated with the negative impact of environmental factors]. *Analiz riska zdorov'ju*. 2017; 3:12-20. Russian.

8. Klejn SV, Vekovshinina SA. Prioritetnye faktory riska pit'evoj vody sistem centralizovannogo pit'evogo vodosnabzhenija, formirujushhie negativnye tendencii v sostojanii zdorov'ja naselenija [Priority risk factors for drinking water in centralized drinking water supply systems, which form negative trends in the health status of the population]. *Analiz riska zdorov'ju*. 2020; 3:49-60. Russian.

9. Pichuzhkina NM, Chubirko MI, Mihal'kova EV. Gigienicheskaja ocenka riska dlja zdorov'ja detej, associirovannogo s vrednym vozdejstviem faktorov sredy obitaniya [Hygienic assessment of the risk to children's health associated with the harmful effects of environmental factors]. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja*. 2018;73:113-5. Russian.

10. Popova AJu, Gurvich VB, Kuz'min SV, Mishina AL, Jarushin SV. Sovremennye voprosy ocenki i upravlenija riskom dlja zdorov'ja [Modern issues of health risk assessment and management]. *Gigiena i sanitarija*. 2017;12 (96): 1226-30. Russian.

11. Popova AJu, Gurvich VB, Kuz'min SV, Orlov MS, Jarushin SV, Mishina AL. Nauchnaja koncepcija razvitiya normativno-metodicheskoy osnovy obespechenija sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija [Scientific concept for the development of the regulatory and methodological framework for ensuring the sanitary and epidemiological well-being of the population]. *Gigiena i sanitarija*. 2017;96 (12):1226-30. Russian.

12. Prozhorina TI, Kurolap SA, Grebennikova OA. Geojekologicheskaja ocenka sostojaniya centralizovannogo hozjajstvenno-pit'evogo vodosnabzhenija malyh gorodov Voronezhskoj oblasti [Geoecological assessment of the state of centralized drinking water supply in small towns of the Voronezh region]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta. Serija Biologija. Nauki o Zemle*. 2019; 29(2): 213-20. Russian.

13. Rahmanin JuA, Mel'cer AV, Kiselev AV, Erastova NV. Gigienicheskoe obosnovanie upravlencheskih reshenij s ispol'zovaniem integral'noj ocenki pit'evoj vody po pokazateljam himicheskoj bezvrednosti i jepidemiologicheskoy bezopasnosti [Hygienic substantiation of management decisions using an integral assessment of drinking water in terms of chemical safety and epidemiological safety]. *Gigiena i sanitarija*. 2017; 96 (4): 302-5. Russian.

14. Rozental' OM, Aleksandrovskaja LN. Risk-orientirovannyj podhod k ocenke kachestva vody istochnikov pit'evogo vodosnabzhenija [Risk-based approach to assessing the quality of drinking water supply sources]. *Gigiena i sanitarija*. 2019; 5(98): 563-9. Russian.

Библиографическая ссылка:

Механтьев И.И., Клепиков О.В., Масайлова Л.А., Молоканова Л.В., Попова Л.В. Оценка риска здоровью населения Воронежской области для обоснования мероприятий региональной составляющей федерального проекта «Чистая вода» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/2-2.pdf> (дата обращения: 26.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-2-2*

Bibliographic reference:

Mekhantiev II, Klepikov OV, Masajlova LA, Molokanova LV, Popova LV. Ocenka riska zdorov'ju naselenija Voronezhskoj oblasti dlja obosnovanija meroprijatij regional'noj sostavljajushhej federal'nogo proekta «Chistaja voda» [Health risk assessment of the population in the voronezh region to justify the measures for the regional component of the federal project "Clean water"]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 26];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/2-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-2-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА
ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
(обзор литературы)

А.А. КОЖИН *, В.В. ЖУКОВ **, В.А. ПОПОВА *

* ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов на Дону, 344022, Россия, e-mail: kozhin.1945@mail.ru

** ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»,
ул. Большая Садовая, д.105/42, г. Ростов на Дону, 344006, Россия, e-mail: zhukov@sfedu.ru

Аннотация. Введение. Обзор посвящен проблеме влияния экологических факторов микроэлементозной природы на состояние здоровья детей и способам коррекции его нарушений. Приводятся сведения о роли микроэлементозов в возникновении алиментарного ожирения и функциональной задержки полового развития у мальчиков из группы экологического риска и токсическом влиянии дисбаланса эссенциальных и токсичных химических элементов на становление репродуктивной системы девочек. **Цель исследования** – обзор собственных исследований и данных литературы по анализу патофизиологических проявлений микроэлементозов в организме детей, способам повышения их неспецифической резистентности, лечения нарушений функции репродуктивной системы. Представлен способ этиологической диагностики функциональной задержки полового развития и метод комплексной терапии детей, страдающих при этом избытком массы тела. **Результаты и их обсуждение.** Анализ данных литературы и собственных материалов обосновывает актуальность ранней диагностики микроэлементозов, как предикторов нейроэндокринных и иммунных нарушений еще в начальных периодах онтогенеза. Изменения соотношений концентрации эссенциальных и токсичных химических элементов могут рассматриваться как маркер снижения резистентности организма к быстро меняющимся условиям биосферы. Приведены сведения о механизмах биологического действия низкоэнергетического лазерного излучения, обуславливающие его применение в патогенетической терапии нейроэндокринных дисфункций, и результатах его применения в коррекции нейроэндокринных нарушений, индуцированных стрессами и химическими факторами среды. Особенности реакций нейроэндокринной системы на низкоэнергетическое лазерное излучение изучались нами в зависимости от исходного состояния организма в экспериментально-клинических условиях. На примере лечения дисфункциональных маточных кровотечений продемонстрирована эффективность применения излучения гелий-неонового лазера как фактора рефлексотерапии, потенцирующего секрецию гонадотропных гормонов аденогипофиза. На примере профилактики у женщин первичной слабости родовой деятельности показана целесообразность эндоназального воздействия низкоэнергетического лазерного излучения инфракрасного диапазона спектра. **Заключение.** Таким образом, продемонстрирована возможность применения низкоинтенсивного лазерного излучения для повышения адаптированности организма к стрессовым воздействиям во время родов. Подчеркнуто, что использование низкоэнергетического лазерного излучения в ликвидации последствий микроэлементозов должно сопровождаться назначением этиотропных средств, направленных на элиминацию поллютантов из организма и ослабляющих их патогенное влияние на регуляторные системы организма.

Ключевые слова: микроэлементозы, низкоинтенсивное лазерное излучение, нейроэндокринные нарушения, дети.

NEUROENDOCRINE DISORDERS IN HUMAN ONTOGENESIS OF ECOLOGICAL ETIOLOGY
AND THEIR RESTORATIVE TREATMENT (literature review)

A.A. KOZHIN *, V.V. ZHUKOV **, V.A. POPOVA *

* Rostov State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Nahichevansky Av., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia, e-mail: kozhin.1945@mail.ru

** Southern Federal University, Bolshaya Sadovaya Str., 105/42, Rostov-on-Don, 344006, Russia,
e-mail: zhukov@sfedu.ru

Abstract. Introduction. The review is devoted to the problem of the influence of ecological factors of microelementous nature on the state of health of children and ways of correcting its disorders. The article provides information on the role of microelementosis in the occurrence of alimentary obesity and functional delay in puberty in boys from the environmental risk group and the toxic effect of the imbalance of essential and toxic chemical elements on the development of the reproductive system of girls. **The research purpose** is to review our own research and literature data on the analysis of the pathophysiological manifestations of microelementosis in the body of children, ways to increase their nonspecific resistance, and treatment of disor-

ders of the reproductive system. A method of etiological diagnosis of functional delay in puberty and a method of complex therapy for children suffering from excess body weight are presented. **Results and its discussion.** Analysis of literature data and our own materials substantiates the relevance of early diagnosis of microelementosis as predictors of neuroendocrine and immune disorders even in the initial periods of ontogenesis. Changes in the ratios of the concentration of essential and toxic chemical elements can be considered as a marker of a decrease in the body's resistance to rapidly changing conditions of the biosphere. The article provides information on the mechanisms of the biological action of low-energy laser radiation, which determine its use in the pathogenetic therapy of neuroendocrine dysfunctions, and the results of its use in the correction of neuroendocrine disorders induced by stress and chemical environmental factors. The peculiarities of the reactions of the neuroendocrine system to low-energy laser radiation were studied by the authors depending on the initial state of the organism in experimental and clinical conditions. On the example of the treatment of dysfunctional uterine bleeding, the effectiveness of the use of helium-neon laser radiation as a reflexotherapy factor that potentiates the secretion of gonadotropic hormones of the adenohypophysis was demonstrated. On the example of prevention of primary weakness of labor in women, the expediency of endonasal exposure to low-energy laser radiation of the infrared spectrum is shown. **Conclusions.** Thus, the possibility of using low-intensity laser radiation to increase the body's adaptation to stress during childbirth has been demonstrated. It was emphasized that the use of low-energy laser radiation in eliminating the consequences of microelementosis should be accompanied by the appointment of etiotropic agents aimed at eliminating pollutants from the body and weakening their pathogenic effect on the regulatory systems of the body.

Keywords: microelementosis, low-intensity laser radiation, neuroendocrine disorders, children.

Введение. Состояние здоровья детской популяции является объективным показателем социально-экономического и экологического благополучия страны, отражая степень здоровья нации [27]. Снижение *неспецифической резистентности* (НР) организма в ряде случаев бывает обусловлено дисбалансом содержания в организме эссенциальных и токсичных *химических элементов* (ХЭ) [3]. Патологические проявления их дисбаланса принято называть *микроэлементозом* (МТОЗ). Наиболее чувствительны к ним дети в связи с незрелостью адаптационно-регуляторных механизмов [25]. Эта особенность детерминирует актуальность исследований по изучению референсных колебаний показателей ХЭ в тканях здоровых детей и взрослых [24], что позволяет диагностировать развитие МТОЗов, как предикторов различных эндокринных заболеваний еще на донозологическом этапе.

Цель исследования – обзор собственных исследований и данных литературы по анализу патологических проявлений МТОЗов в организме детей, способам повышения их НР, лечения нарушений функции репродуктивной системы.

Результаты и их обсуждение. По данным В.В. Смирнова и др. [23] одной из наиболее часто встречающихся форм эндокринных аномалий у детей является *функциональная задержка полового развития* (ФЗПР), которая возникает в период пубертата. Актуальными для диагностики этиологии ФЗПР являются сведения о содержании в тканях ХЭ, биологическое действие которых отличается репротропной направленностью [32].

Известно, что воздействие ксенобиотиков на организм характеризуется наличием длительного латентного периода [24], что затрудняет изучение проблемы возникновения экологически обусловленных заболеваний. Публикации по этой тематике отличаются преимущественно медико-статистическим, эпидемиологическим характером, что не позволяет проследить корреляции между параметрами среды и изменениями нейроэндокринного и иммунного гомеостаза организма. Эта специфика проблемы диктует необходимость придать дизайну исследований эколого-физиологический характер, сопоставляя полученные результаты с клиническими данными.

В связи с этим в наших работах [19, 20] рассмотрены гормонально-микроэлементные корреляции у мальчиков 13-14 лет с ФЗПР, отличающихся избыточной массой тела, проживающих в «чистом» районе, и у мальчиков того же возраста с ФЗПР и массой тела ниже оптимальных значений, живущих в промзоне города. Уровень тестостерона у мальчиков обеих групп был ниже нормы. У мальчиков с повышенным *индексом массы тела* (ИМТ) было повышено содержание лептина, который ограничивает гонадотропную функцию аденогипофиза [12] и, следовательно, способствует возникновению ФЗПР. У детей с недостаточной массой тела показатели лептина были ниже контрольных. Обращали на себя внимание невысокие параметры кортизола у обеих групп мальчиков, указывающие на снижение НР.

Как известно, токсичные ХЭ в больших концентрациях негативно влияют на рост и развитие организма [13]. Очевидно не случайно, уровень свинца в моче был более высоким у детей со сниженной массой тела. Этот ХЭ, в неадекватных концентрациях, индуцирует различные патоморфозы, в том числе ФЗПР [40]. Наиболее резкие отличия по содержанию ХЭ в моче детей обследуемых групп были по показателям концентрации селена и цинка. Особенно сниженный их уровень имел место у детей с ФЗПР при низком ИМТ [5].

Наши результаты косвенно подтвердили информацию о том, что селен участвует в продукции тестостерона и нужен для нормального развития сперматозоидов [31, 41]. Цинк стимулирует белковый об-

мен, обеспечивая рост и развитие половых признаков, входит в состав семенной жидкости. Его недостаток может быть причиной мужского бесплодия [38, 42]. У детей с ожирением *микроэлементный* (МЭ) статус незначительно отличался от такового у группы сравнения (наблюдалась тенденция к повышению свинца). Полученные данные наводят на мысль о том, что МТОЗ можно рассматривать в качестве триггера дисрегуляторной патологии, которая приводит к полиморфным аномалиям, в том числе и к ФЗПР. У обследуемых групп детей ФЗПР имела разную этиологию (избыток лептина и МТОЗ). Это обуславливает специфику тактики восстановительной терапии, которая должна носить комплексный характер.

Полученные результаты исследований стали основанием для специфики терапии обследуемых детей [18]. Она состояла из препарата «Селцинк Плюс», а также сорбентов, индуцирующих выведение токсичных ХЭ (свинец) из организма. Очевидно, что компоненты «Селцинк Плюс» обуславливают его антиоксидантный эффект, ослабляющий негативное влияние ксенобиотиков. Детям с повышенным ИМТ, помимо названного препарата, была подобрана соответствующая разгрузочная диета. После курса комплексного лечения в течение 1 месяца был проведен элементный анализ мочи, а также гормональные исследования. Позитивные тенденции содержания селена и цинка в моче соответствовали возросшим показателям тестостерона. У всех детей имело место также нормализация уровня кортизола, что указывало на повышение их ИР.

В дальнейшем было установлено, что на фоне высокого ИМТ у детей назначенное лечение было менее успешным, судя по гормональным показателям. Очевидно, это было связано с тем, что ведущим этиологическим моментом в возникновении ФЗПР у детей этой группы была повышенная секреция лептина, стимулирующая развитие адипоцитов, и угнетение синтеза гонадотропинов. Эти дети нуждались в иной тактике лечения.

Наши данные подтвердили результаты И.А. Никитиной и др. [11] об эффективности применения антиоксидантов в терапии гормональных нарушений различной этиологии. У детей с дефицитом массы тела катамнестические наблюдения в течение 6 месяцев позволили установить, что показатели тестостерона оставались на стабильно оптимальном уровне только при нормализовавшихся параметрах ХЭ. Это подчеркивает необходимость проведения комплексных обследований детей групп экологического риска, сочетающих эколого-физиологические и клинико-биохимические приемы исследования.

Многочисленными исследованиями было показано, что ксенобиотики вызывают не только отставание темпов развития пубертата мальчиков-подростков, но и патологию созревания гонад у девушек-подростков. В дальнейшем это отражается на репродуктивном здоровье женщин, что диктует необходимость модификации существующих методов диагностики и коррекции их гормональной функции [21, 26].

В результате исследований влияния МТОЗов на становление половой функции нами был разработан способ ранней диагностики нарушений функции гонад у девушек, которые развивались по типу недостаточности лютеиновой фазы цикла [15]. С учетом установленных этиологических особенностей заболевания для лечения, помимо традиционных гормональных препаратов, использовался электрофорез меди на область малого таза, а также микронутриенты. Нормализация менструального цикла происходила у большинства пациентов.

С учетом того, что дисбаланс эссенциальных и токсичных ХЭ приводит к полиморфным эндокринным нарушениям, возрастает актуальность обследования мальчиков-подростков с разной степенью выраженности ожирения, которое зачастую характерно для этих процессов. Во всем мире, как в развитых, так и развивающихся странах, в последние десятилетия наблюдается положительная динамика этой патологии [39]. Это вызвано тем, что кризис 90-х годов привел к кардинальным переменам в ассортименте питания, что привело к перенапряжению адаптационных механизмов обменно-эндокринной, пищеварительной систем, повлекшее за собой развитие полиморфных донозологических девиаций в организме. Установлен ряд ХЭ, дисбаланс которых способствует возникновению ожирения. В их число входят медь, хром, марганец. Эти ХЭ являются компонентами молекул ферментов, участвующих в гормонопозе, утилизации жиров, а также влияют на гипогликемические эффекты инсулина [36]. С учетом этого нами было разработано патогенетическое обоснование модификации способа этиологической диагностики ожирения у мальчиков-подростков [16]. Он состоит в том, что предварительно определяют *ростовесовой индекс* (РВИ) и, если его значения менее 340 отн.ед., дополнительно определяют в моче концентрации цинка, селена, свинца и вычисляют соотношения концентраций пар свинец/цинк, свинец/селен. Если индекс соотношений превышает не менее, чем в 2 раза установленные нормативы, то диагностируют у данного мальчика ФЗПР полимикроэлементозного генеза. У мальчиков с РВИ более 400 отн.ед. определяют концентрацию хрома в моче и, если его уровень не менее, чем в 2 раза ниже установленного норматива, диагностируют ФЗПР мономикроэлементозной этиологии.

Как известно, указанные токсичный и эссенциальные ХЭ являются антагонистами в отношении их влияния на регуляторные комплексы организма. По имеющимся сведениям [1, 34] недостаточное содержание в организме цинка, селена, хрома потенцирует нарушения углеводного, липидного обмена, поскольку они участвуют в синтезе соответствующих энзимных систем. Повышенный уровень свинца является триггером нарушений липидного обмена.

Помимо указанных эколого-физиологических исследований роли МТОЗов в возникновении ФЗПР разработан способ прогнозирования этой патологии у мальчиков с ожирением на основании гормональных обследований [17]. Он осуществляется путем определения уровня лептина в крови и расчёта соотношения лептин/ИМТ. Если оно превышает 0,44 отн.ед., дополнительно определяют концентрацию гормона кисспептина. При ее уровне менее 11,8 нг/мл прогнозируют высокую вероятность возникновения ФЗПР в пубертатный период.

Снижение НР у детей с МТОЗами различной этиологии делает их более подверженным воздействию любой инфекции, которая чаще всего индуцирует респираторные заболевания. Например, С.С. Осочук и др. [14] показали, что дети из групп экологического риска, помимо ожирения и ФЗПР, из-за снижения НР, нередко попадают в категорию *часто болеющих детей* (ЧБД). О полиморфном ухудшении состояния здоровья детей из групп экологического риска указывают и другие исследования [2, 3]. По их результатам чаще всего в основе иммунных нарушений лежат особенности иммунного ответа за счет иммуноотоксического действия негативных факторов внешней среды, в том числе повышенных концентраций тяжелых металлов. Для ЧБД характерны изменения чувствительности тканей к кортизолу, возникновение дисбаланса между количеством кортизола и рецепторов к нему. Это приводит к снижению адаптационных возможностей организма. Зарубежными авторами при обследовании ЧБД было показано, что у них сниженная секреция кортикостероидных и половых гормонов соответствовала низкому содержанию в моче цинка, селена и хрома [35].

Перечисленные ХЭ необходимы для развития репродуктивной системы организма. В частности установлено, что селен входит в структуру селенопротеинов, в значительной мере снижающих последствия оксидативного стресса для сперматозоидов [29]. Уровень селена в организме у детей с ожирением отличается резким снижением, именно для них была характерна повышенная частота заболеваемости [44]. Цинк необходим для поддержания баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом, развития и функционирования Т-лимфоцитов. Для осуществления овуляции, эмбрио-, спермогенеза и других процессов репродуктивного профиля обязательны адекватные количества матриксных металлопротеиназ: цинк-энзимов [38].

Анализ изложенного диктует актуальность дальнейших исследований роли МТОЗов в этиологии эндокринно-обменных заболеваний, поскольку результаты позволяют модифицировать их способы диагностики и комплексной терапии. В этом аспекте, вследствие высокой аллергизации населения, все большую значимость приобретают немедикаментозные методы лечения. Одним из эффективных способов коррекции нейроэндокринных нарушений гомеостаза является использование *низкоэнергетического лазерного излучения* (НИЛИ) [22, 37]. В детской практике, в частности для ЧБД, разработаны специальные технологии лазерного осветивания крови чрескожным методом [7]. Этот способ воздействия активизирует нейроэндокринные интеграции, иммунные механизмы, тем самым повышает НР организма [33, 43].

Большие перспективы имеют способы *фитолазерофореза* (ФЛФ) [28], позволяющие адресно вводить в организм препараты, корригирующие функциональные процессы в определенных структурах. Используемое для ФЛФ НИЛИ оказывает самостоятельное положительное воздействие на энергетический баланс организма через активацию трансмембранного механизма переноса биологически значимых веществ. При этом основными путями проникновения веществ в кожу через эпидермис являются потовые железы и волосяные фолликулы; затем путем трансцитоза, который активируется НИЛИ, молекулы лечебного вещества перемещаются в глубокие ткани.

В исследованиях С.В. Москвина и др. [9] установлено, что при нарушении вегетативного баланса, возникшего вследствие патологического процесса, формируются аномалии всей системы внутренней регуляции. Внутри клетки, вследствие осветивания крови НИЛИ, возникает температурный градиент и кратковременное повышение содержания ионов кальция, элиминирующих из внутриклеточного депо. В результате каскада реакций организма на внешнее воздействие восстанавливается функция иммунной и эндокринной систем, активируются адаптационно-компенсаторные процессы.

При действии НИЛИ возникают многочисленные биохимические и физиологические отклики, формирующиеся в результате реализации первичных эффектов в целостном организме и направленные на его восстановление. Активизация метаболизма клеток развивается главным образом вследствие кальциевого обмена, сопровождающегося повышением редокс потенциала митохондрий, их функциональной активности [6].

Как указывали авторы работ [7-9], НИЛИ является неспецифическим фактором, влияние которого направлено не против возбудителя или симптомов патологического процесса, а на восстановление НР организма. Очевидно, что его применение патогенетически обосновано в комплексной восстановительной терапии нарушений, возникших вследствие ксеноагрессии и, в частности, микроэлементоза. Использование НИЛИ должно проходить параллельно с этиотропной терапией, то есть восстановлением баланса ХЭ в организме. Одним из важных компонентов биостимулирующего влияния НИЛИ красной области спектра является его гормоностимулирующий эффект, в связи с чем оно получило распространение в эндокринологической, акушерско-гинекологической и онкологической практике [10, 21, 26].

В клинике меньшее распространение нашло лазерное излучение в более коротких областях спектра, что связано с меньшей изученностью его биологического действия на различные системы организма. В связи с этим нами были проведены экспериментальные морфо-функциональные исследования, которые позволили определить особенности биологической активности лазерного излучения фиолетовой, синей и оранжевой областей спектра и сравнить ее (по биологическим изменениям) с активностью излучения *гелий-неонового лазера* (ГНЛ) в красной области спектра. По нашим данным перечисленные типы НИЛИ оказывали неоднородное воздействие на репродуктивную систему подопытных животных. Излучение ГНЛ индуцировало мягкий физиологический эффект, отличающийся незначительным повышением продукции половых гормонов. Излучение лазеров в фиолетовой и синей областях спектра, направленное на половые органы, индуцировало структурно-функциональные сдвиги, граничащие с патологическими [4]. Экспериментальные данные были основанием для обсуждения внедрения НИЛИ указанных диапазонов в клиническую практику. При анализе закономерностей морфофункциональных реакций нейроэндокринных комплексов на излучение ГНЛ было обращено внимание на то, что репаративный эффект оно индуцировало только на фоне предварительно моделируемого низкоинтенсивными стрессогенными факторами гипострогенного состояния. На основании экспериментальных исследований был обоснован вектор применения НИЛИ в гинекологической практике. Нами проводились исследования механизмов действия лазерного излучения, используемого для коррекции экологически обусловленных патологических процессов в репродуктивной системе женщин, сопровождающихся нейроэндокринными перестройками [22]. Была подчеркнута актуальность определения гормонального фона женщины перед началом лечения. Излучение ГНЛ было использовано как фактор рефлексотерапии, потенцирующий секрецию гонадотропных гормонов аденогипофиза, вследствие стимуляции им шеечного рефлекса.

Влияние на женский организм негативных факторов окружающей среды вызывает разнообразные экологически обусловленные заболевания репродуктивной системы, чаще всего нарушения менструального цикла по типу *дисфункциональных маточных кровотечений* (ДМК). Применение излучения ГНЛ в лечении ДМК было разработано нами довольно давно [21], но эта технология и сейчас не теряет своей популярности. На первом этапе терапии производится гемостаз, на втором - нормализация менструальной функции. Если по данным реограммы удастся во время сеанса лазерной терапии получить вазоконстрикторную реакцию в шейке матки, то остановка кровотечения наступает через 2-3 процедуры. Через месяц у женщины обычно происходит нормализация функции гонад, цикличность восстанавливается.

Нейроэндокринные расстройства, возникающие вследствие стрессовых воздействий, зачастую сопровождаются астено-депрессивными проявлениями. Восстановление эмоционального фона при этом возможно с помощью НИЛИ [30]. Для коррекции астено-депрессивного синдрома нами был разработан способ эндоназального лазерного воздействия [4]. В результате исследований сравнительного характера было выяснено, что для клинического применения более адекватен инфракрасный диапазон спектра с длиной волны 0,89 мкм. Реакцию на лазерное воздействие контролировали в динамике курса с помощью электрофизиологических и психофизиологических приемов обследования. Предложенный способ физиотерапии был более эффективен у больных с непродолжительной длительностью заболевания. Эта особенность подчеркивает, что характер реакций нейроэндокринной системы на применяемое физическое воздействие в значительной степени зависит от уровня НР организма.

Хорошо известно, что НИЛИ вызывает многообразные биостимулирующие эффекты, особенно при внутривенном освещивании крови [8, 9]. На основании данных указанных выше экспериментальных исследований была разработана технология применения НИЛИ для профилактики у женщин первичной *слабости родовой деятельности* (СРД), которая возникает у женщин из групп акушерского риска, страдающих хронической патологией дисрегуляторного характера. С целью профилактики СРД у этой категории женщин разработан способ эндоназального воздействия НИЛИ инфракрасного диапазона спектра [22].

Заключение. Интенсивное техногенное «преобразование природы» приводит к аномалиям онтогенеза детей. Их адаптационные, ещё недостаточно сформировавшиеся механизмы, не позволяют адекватно приспособиться к стремительно меняющейся палитре биогеохимических переменных окружающей среды. Вследствие этого актуальным является модификация схем обследования, в которые помимо общепринятых клиничко-биохимических методик необходимо внедрять технологии эколого-физиологического профиля. Снижение неспецифической резистентности у детей групп экологического риска с учетом аллергизации населения обуславливает включение в комплексную терапию немедикаментозных приемов лечения. К таковым относится низкоэнергетическое лазерное излучение, которое является патогенетическим звеном комплексной фармакофизиотерапии патологических процессов, индуцированных микроэлементозом. Для устранения их причины, в первую очередь, необходимо использовать этиотропные средства, направленные на элиминацию поллютантов, нейтрализацию их патогенного влияния. К ним относятся микронутриенты, различные сорбенты. Комплексное использование адаптогенов и низкоэнергетического лазерного излучения позволяет эффективно и в относительно короткие сроки достичь восстановительный эффект после завершения этиотропного этапа лечения.

Литература

1. Бакаева Е.А., Еремейшвили А.В. Экологическая ситуация и микроэлементный статус детей (1-3 лет) неурбанизированной территории Европейского Севера России // Экология человека. 2014. № 4. С. 34–38.
2. Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Гайдар А.И., Польшнер С.А. Роль макро- и микроэлементов в изучении аллергических заболеваний // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9 (18), № 3 (1). С. 14–16.
3. Бархина Т.Г., Гуцин М.Ю., Гусниев С.А., Польшнер С.А., Хайруллин Р.М. Роль макро- и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей // Морфологические ведомости. 2016. Т. 24, № 3. С. 99–106.
4. Жуков В.В., Кожин А.А., Мрыхин В.В. Лазерная терапия нарушений психического здоровья. Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета, 2016. 146 с.
5. Кожин А.А., Попова В.А., Пузикова О.З., Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А. Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности восстановительной терапии // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. № 1(56). С. 28–36.
6. Москвин С.В. О первичных механизмах терапевтического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2012. № 3. С. 42–45.
7. Москвин С.В. Основы лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 1. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 896 с.
8. Москвин С.В., Федорова Т.А., Фотеева Т.С. Плазмаферез и лазерное освечивание крови. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. 416 с.
9. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерное освечивание крови: основные терапевтические методы (систематический обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №1. Публикация 7-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf> (дата обращения: 12.02.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15977.
10. Москвин С.В., Стражев С.В. Лазерная терапия в онкологии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 12. М.: ИП Москвин С.В.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2020. 960 с.
11. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.А., Шабанов П.Д. Киспептины в физиологии и патологии полового развития - новые диагностические и терапевтические возможности // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т.12, № 4. С. 3–12. DOI: 10.17816/RCF1243-12.
12. Никитина И.Л., Юхлина Ю.Н., Васильева Е.Ю., Нагорная И.И. Потенциал диагностических и терапевтических возможностей при задержке пубертата и гипогонадотропном гипогонадизме у мальчиков // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018. № 2. С. 78–82. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.78-82.
13. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Под ред. А.В. Скального. М.: Издательство Российского университета дружбы народов, 2018. 657 с.
14. Осочук С.С., Коробов Г.Д., Голоченко О.А. Гормональные и метаболические особенности детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, № 6. С. 352–356. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-352-356.
15. Пат. 2428694 RU, МПК G01N 33/50. Способ ранней диагностики нарушений функции яичников микроэлементной этиологии / Сарычев Д.А., Новиковский Н.М., Разномазов В.М., Кожин А.А., Султанова Д.А. [и др.]. Заявлено 08.12.2009. № 2009145490/15. Оpubл. 10.09.2011.
16. Пат. 2564925 RU, МПК G01N 33/48. Способ диагностики функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков / Попова В.А., Кожин А.А., Вербицкая О.Г., [и др.]. Заявлено 30.06.2014. №2014126524/15. Оpubл. 10.10.2015.
17. Пат. 2706360 RU, МПК G01N 33/49. Способ прогнозирования репродуктивных нарушений у мальчиков с ожирением / Попова В.А., Пузикова О.З., Афонин А.А., Кожин А.А., [и др.]. Заявлено 17.04.2019. №2019111739. Оpubл. 18.11.2019.
18. Попова В.А., Афонин А.А., Кожин А.А., Мегидь Ю.И. Этиологические аспекты проблемы часто болеющих детей с ожирением из группы экологического риска // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 1–8.
19. Попова В.А., Кожин А.А., Пузикова О.З., Друккер Н.А., Дурницына О.А. Микроэлементный дисбаланс как фактор, потенцирующий задержку полового созревания у мальчиков-подростков с конституционально-экзогенным ожирением // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 1. С. 223–227.
20. Попова В.А., Кожин А.А., Друккер Н.А., Селютина С.Н., Пузикова О.З. Гормонально-микроэлементный гомеостаз у мальчиков с ожирением и задержкой полового развития // Медицинский алфавит. 2020. Т. 1, № 5. С. 46–50.
21. Серов В.Н., Кожин А.А., Жуков В.В., Хусаинова И.С. Лазерная терапия в эндокринологической гинекологии. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1988. 120 с.

22. Серов В.Н., Москвин С.В., Кожин А.А., Жуков В.В. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2018. 248 с.
23. Смирнов В.В., Маказан Н.В. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение // *Лечащий врач*. 2012. № 1. С. 30–34.
24. Степанова Н.В., Фомина С.Ф. Региональные особенности показателей биологического мониторинга детского населения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 12 (часть 2). С. 269–273.
25. Степанова Н.В., Фомина С.Ф., Валеева Э.Р. Биологический мониторинг, как показатель экологического благополучия территории по загрязнению тяжелыми металлами // *Научный альманах*. 2015. №7 (9). С. 904–912.
26. Федорова Т.А., Москвин С.В., Аполихина И.А. Лазерная терапия в акушерстве и гинекологии. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 352 с.
27. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сборник материалов (выпуск VI) / Под редакцией Баранова А.А., Кучмы В.Р. М.: Издательство «ПедиатрЪ», 2013. 192 с.
28. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь: Издательство «Триада», 2016. 96 с.
29. Ahsan U., Kamran Z., Raza I., Ahmad S., Babar W., Riaz M.H., Iqbal Z. Role of selenium in male reproduction-A review // *Anim. Reprod. Sci.* 2014. V. 146, № 1-2. P. 55–62.
30. Barrett D.W., Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans // *Neuroscience*. 2013. V. 230. P. 13–23.
31. Błażewicz A., Klatka M., Astel A., Korona-Glowniak I., Dolliver W., Szwerc W., Kocjan R. Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015. V. 29. P. 116–122.
32. Classen H.G., Gröber U., Löw D., Schmidt J., Stracke H. Zinc deficiency: Symptoms, causes, diagnosis and therapy // *Med. Monatsschr. Pharm.* 2011. № 34. P. 87–95.
33. Mester A. Laser biostimulation // *Photomed. Laser Surg.* 2013. V. 31, № 6. P. 237–239.
34. Mistry H.D., Broughton Pipkin F., Redman C.W., Poston L. Selenium in reproductive health // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. V. 206, № 1. P. 21–30.
35. Oluboyo A.O., Adijeh R.U., Onyenekwe C.C., Oluboyo B.O., Mbaeri T.C., Odiegwu C.N., Chukwuma G.O., Onwuasoanya U.F. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria // *Afr. J. Med. Med. Sci.* 2012. № 41. P. 51–54.
36. Onakpoya I., Posadzki P., Ernst E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials // *Obes. Rev.* 2013. V. 14, № 6. P. 496–507.
37. Khadartsev A.A., Moskvina S.V. Methods of effective low-level laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma (literature review) // *BioMedicine*. 2020. T. 10. № 1. С. 1–20.
38. Prasad A.S. Zinc in humans: Health disorders and therapeutic effects // *Trace Elem. Med.* 2014. V. 15, № 1. P. 3–12.
39. Teerds K.J., de Rooij D.G., Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction from humans to animal models // *Hum. Reprod. Update*. 2011. V. 17, № 5. P. 667–683. DOI: 10.1093/humupd/dmr017.
40. Tyrrell J.B., Hafida S., Stemmer P., Adhami A., Leff T. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017. V. 39. P. 221–226.
41. Vige M., Smith D.R., Hsu P.C. How does lead induce male infertility? // *Iran. J. Reprod. Med.* 2011. V. 9, № 1. P. 1–8.
42. Willoughby J.L., Bowen C.N. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice // *Curr. Opin. Pediatr.* 2014. V. 22, № 5. P. 579–584.
43. Xu Y., Lin Y., Gao S. Study on the selection of laser wavelengths in the intravascular low-level laser irradiation therapy // *Lasers Med. Sci.* 2015. № 30. P. 1373–1376.
44. Wang Y., Lin M., Gao X., Pedram P., Du J., Vikram C., Gulliver W., Zhang H., Sun G. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population // *PLoS ONE*. 2017. V.12, № 4. P. e0174149.

References

1. Bakaeva EA, Erejshvili AV. Ekologicheskaya situaciya i mikroelementnyj status detej (1-3 let) neurbanizirovannoj territorii Evropejskogo Severa Rossii [Environmental situation and trace element status of children aged 1-3 years in unurbanized Territory of Russian European North]. *Ekologiya cheloveka*. 2014;4:34-38. Russian.
2. Barhina TG, Gushchin MYu, Gajdar AI, Pol'ner SA. Rol' makro- i mikroelementov v izuchenii allergicheskikh zabolovanij [Role of macro- and microelements in study allergenic-ray diseases]. *Rosssysky immunologicheskij zhurnal*. 2015;9(3):14-6. Russian.

3. Barhina TG, Gushchin MYu, Gusniev SA, Pol'ner SA, Hajrullin RM. Rol' makro- i mikroelementov v etiologii i razvitiu allergicheskikh zabolevanij dyhatel'nyh putej [The role of macro- and microelements in etiology and development of allergic diseases of respiratory ways]. *Morfologicheskiye vedomosti*. 2016;24(3):99-106. Russian.
4. Zhukov VV, Kozhin AA, Mryhin VV. Lazernaya terapiya narushenij psichicheskogo zdorov'ya [Laser therapy of violations of mental health]. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Yuzhnogo federal'nogo universiteta; 2016. Russian.
5. Kozhin AA, Popova VA, Puzikova OZ, Churyukina EV, Goloshubova EA. Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya detej grupp ekologicheskogo riska, aspekty ih immunnogo statusa i vozmozhnosti vosstanovitel'noj terapii [Features of the functional state of children at environmental risk, aspects of their immune status and the possibility of rehabilitation therapy]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2019;1(56):28-36. Russian.
6. Moskvina SV. O pervichnykh mekhanizmah terapevticheskogo dejstviya nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya [On the primary mechanisms of the therapeutic action of low-intensity laser radiation]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2012;3:42-45. Russian.
7. Moskvina SV. Osnovy lazernoj terapii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya» [Basics of laser therapy]. T. 1. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
8. Moskvina SV, Fedorova TA, Foteeva TS. Plazmaferez i lazernoe osvechivanie krovi [Plasmapheresis and laser blood illumination]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2018. Russian.
9. Moskvina SV, Hadarcev AA. Lazernoe osvechivanie krovi: osnovnye terapevticheskie metody (sistematicheskij obzor literatury) [Laser blood illumination: the main therapeutic techniques (systemized literature review)]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie*. 2018 [cited 2018 Feb 12];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-1/7-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15977.
10. Moskvina SV, Strazhev SV. Lazernaya terapiya v onkologii. Seriya «Effektivnaya lazernaya terapiya» [Laser therapy in oncology]. T. 12. Moscow: IP SV. Moskvina; Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2020. Russian.
11. Nikitina IL, Bajramov AA, Hoduleva YuA, Shabanov PD. Kisspeptiny v fiziologii i patologii polovogo razvitiya - novye diagnosticheskie i terapevticheskie vozmozhnosti [Kisspeptins in physiology and pathology of sex development – new diagnostic and therapeutic approaches]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2014;12(4):3-12. DOI: 10.17816/RCF1243-12. Russian.
12. Nikitina IL, Yuhlina YuN, Vasil'eva EYu, Nagornaya II. Potencial diagnosticheskikh i terapevticheskikh vozmozhnostej pri zaderzhke pubertata i gipogonadotropnom gipogonadizme u mal'chikov [The diagnostic and therapeutic opportunities for medical care to boys with delay of puberty and hypogonadotropic hypogonadism]. *Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum)*. 2018;2:78-82. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.78-82. Russian.
13. Oberlis D, Harland B, Skal'nyj A. Biologicheskaya rol' makro- i mikroelementov u cheloveka i zhivotnyh [The biological role of macro- and microelements in humans and animals] Pod red. AV. Skal'nogo. Moscow: Izdatel'stvo Rossijskogo universiteta družby narodov; 2018. Russian.
14. Osochuk SS, Korobov GD, Golyuchenko OA. Gormonal'nye i metabolicheskie osobennosti detej grupy dispansernogo nablyudeniya «chasto boleyushchie deti» [The hormonal and metabolic characteristics of children of dispensarization observation group of “frequently ill children”]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(6):352-356. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-352-356. Russian.
15. Russian Federation Pat. 2428694 RU, MPK G01N 33/50. Sposob rannej diagnostiki narushenij funktsii yaichnikov mikroelementnoj etiologii [Early diagnostic technique for ovarian malfunction of microelement aetiology] Sarychev DA, Novikovskij NM, Raznomazov VM, Kozhin AA, Sultanova DA, Zemlyanuhina TA. № 2009145490/15. Zayavleno 08.12.2009. Opubl. 10.09.2011.
16. Russian Federation Pat. 2564925 RU, MPK G01N 33/48. Sposob diagnostiki funktsional'noj zaderzhki polovogo razvitiya u mal'chikov-podrostkov [Way of diagnostics of the functional delay of sexual development in teenage boys] Popova VA, Kozhin AA, Verbickaya OG, Daurbekova MA. № 2014126524/15. Zayavleno 30.06.2014. Opubl. 10.10.2015.
17. Russian Federation Pat. 2706360 RU, MPK G01N 33/49. Sposob prognozirovaniya reproduktivnyh narushenij u mal'chikov s ozhireniem [Method for prediction of reproductive disorders in boys with obesity] Popova VA, Puzikova OZ, Afonin AA, Kozhin AA, Churyukina EV. № 2019111739. Zayavleno 17.04.2019. Opubl. 18.11.2019.
18. Popova VA, Afonin AA, Kozhin AA, Megid' YuI. Etiologicheskie aspekty problemy chasto boleyushchih detej s ozhireniem iz grupy ekologicheskogo riska [Etiological aspects of the problem concerning recurrent respiratory infection (RRI) children with obesity from the group of ecological risk]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;5:1-8. Russian.
19. Popova VA, Kozhin AA, Puzikova OZ, Drukker NA, Durnicyna OA. Mikroelementnyj disbalans kak faktor, potenciruyushchij zaderzhku polovogo sozrevaniya u mal'chikov-podrostkov s konstitucional'no-ekzogenym ozhireniem [Imbalance of microelements as a factor potentiating the delay of puberty in adolescent boys with constitutional exogenous obesity]. *Pediatriya. Zhurnal im. GN. Speranskogo*. 2019;98(1):223-7. Russian.
20. Popova VA, Kozhin AA, Drukker NA, Selyutina SN, Puzikova OZ. Gormonal'no-mikroelementnyj gomeostaz u mal'chikov s ozhireniem i zaderzhkoj polovogo razvitiya [Hormone-microelement homeostasis of boys with obesity and delayed sexual development]. *Medicinskij alfavit*. 2020;1(5):46-50. Russian.
21. Serov VN, Kozhin AA, Zhukov VV, Husainova IS. Lazernaya terapiya v endokrinologicheskoy ginekologii [Laser therapy of endocrinological gynecology]. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Rostovskogo universiteta; 1988. Russian.

22. Serov VN, Moskvina SV, Kozhin AA, Zhukov VV. Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii [Laser therapy in obstetrics and gynecology]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2018. Russian.
23. Smirnov VV, Makazan NV. Funkcional'naya zaderzhka polovogo razvitiya: prichiny, diagnostika, lechenie [Functional latency of sexual development: causes, diagnostics, treatment]. *Lechashchij vrach*. 2012;1:30-4. Russian.
24. Stepanova NV, Fomina SF. Regional'nye osobennosti pokazatelej biologicheskogo monitoringa detskogo naseleniya [Regional peculiarities of biological monitoring indices of child population]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2014;12(chast' 2):269-73. Russian.
25. Stepanova NV, Fomina SF, Valeeva ER. Biologicheskij monitoring, kak pokazatel' ekologicheskogo blagopoluchiya territorii po zagryazneniyu tyazhelymi metallami [Biological monitoring as an indicator of ecological well-being of the territory on pollution by heavy metals]. *Nauchnyj al'manah*. 2015;7(9):904-12. doi: 10.17117/na.2015.07.904. Russian.
26. Fedorova TA, Moskvina SV, Apolihina IA. Lazernaya terapiya v akusherstve i ginekologii [Laser therapy in obstetrics and gynecology]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2009. Russian.
27. Fizicheskoe razvitiye detej i podrostkov Rossijskoj Federacii [Physical development of children and adolescents of the Russian Federation]. *Sbornik materialov (vypusk VI) Pod red. AA. Baranova, VR. Kuchmy. Moscow: Pediatr'*; 2013. Russian.
28. Hadarcev AA, Kupeev VG, Moskvina SV. Fitolazeroforez [Phytolaserophoresis]. Moscow-Tver': Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.
29. Ahsan U, Kamran Z, Raza I, Ahmad S, Babar W, Riaz MH, Iqbal Z. Role of selenium in male reproduction-A review. *Anim. Reprod. Sci.* 2014;146(1-2):55-62.
30. Barrett DW, Gonzalez-Lima F. Transcranial infrared laser stimulation produces beneficial cognitive and emotional effects in humans. *Neuroscience*. 2013;230:13-23.
31. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona-Główniak I, Dolliver W, Szwer W, Kocjan R. Serum and urinary selenium levels in obese children: A cross-sectional study. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015;29:116-22.
32. Classen HG, Gröber U, Löw D, Schmidt J, Stracke H. Zinc deficiency: Symptoms, causes, diagnosis and therapy. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2011;34:87-95.
33. Mester A. Laser biostimulation. *Photomed. Laser Surg.* 2013;31(6):237-9.
34. Mistry HD, Broughton Pipkin F, Redman CW, Poston L. Selenium in reproductive health. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206(1):21-30.
35. Oluboyo AO, Adijeh RU, Onyenekwe CC, Oluboyo BO, Mbaeri TC, Odiegwu CN, Chukwuma GO, Onwuasoanya UF. Relationship between serum levels of testosterone, zinc and selenium in infertile males attending fertility clinic in Nnewi, south east Nigeria. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 2012;41:51-4.
36. Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Obes. Rev.* 2013;14(6):496-507.
37. Khadartsev AA, Moskvina SV. Methods of effective low-level laser therapy in the treatment of patients with bronchial asthma (literature review). *BioMedicine*. 2020;10(1):1-20.
38. Prasad AS. Zinc in humans: Health disorders and therapeutic effects. *Trace Elem. Med.* 2014;15(1):3-12.
39. Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction from humans to animal models. *Hum. Reprod. Update*. 2011;17(5):667-83. DOI: 10.1093/humupd/dmr017.
40. Tyrrell JB, Hafida S, Stemmer P, Adhami A, Leff T. Lead (Pb) exposure promotes diabetes in obese rodents. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2017;39:221-6.
41. Vigh M, Smith DR, Hsu PC. How does lead induce male infertility? *Iran. J. Reprod. Med.* 2011;9(1):1-8.
42. Willoughby JL, Bowen CN. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014;22(5):579-84.
43. Xu Y, Lin Y, Gao S. Study on the selection of laser wavelengths in the intravascular low-level laser irradiation therapy. *Lasers Med. Sci.* 2015;30:1373-6.
44. Wang Y, Lin M, Gao X, Pedram P, Du J, Vikram C, Gulliver W, Zhang H, Sun G. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0174149.

Библиографическая ссылка:

Кожин А.А., Жуков В.В., Попова В.А. Нейроэндокринные нарушения онтогенеза человека экологической этиологии и их восстановительная терапия (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-1.pdf> (дата обращения: 15.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-1*

Bibliographic reference:

Kozhin AA, Zhukov VV, Popova VA. Neirojendokrinnye narusheniya ontogeneza cheloveka jekologicheskoy jetiologii i ih vosstanovitel'naja terapija (obzor literatury) [Neuroendocrine disorders in human ontogenesis of ecological etiology and their restorative treatment (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jan 15];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ВЛИЯНИЕ НАТИВНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ СЕЛЕНОМ ЛЕЧЕБНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ СЛАВЯНОВСКАЯ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.В. ЕФИМЕНКО*, А.В. АБРАМЦОВА*, М.Б. УЗДЕНОВ***, В.Ф. РЕПС*, Г.В. САГРАДЯН***, Т.М. СИМОНОВА*

*Пятигорский научно-исследовательский институт курортологии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», просп. Кирова, д. 30, г. Пятигорск, 357501, Россия

**Пятигорский медико-фармацевтический институт филиал ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, просп. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357501, Россия

***ФГБОУ ВО Северо-Кавказская государственная академия, Медицинский институт, ул. Космонавтов, 100, г. Черкесск, 369015, Россия, e-mail: zamoms@skfmbsa.ru

Аннотация. Цель исследования. Изучение влияния курсового внутреннего приема нативной и модифицированной селеном минеральной воды Славяновская на углеводный обмен в эксперименте. **Материалы и методы исследования.** Здоровые белые беспородные крысы-самцы ($n=27$) 3-х месячного возраста, распределенные путем блочной рандомизации в 3-х группах. Контрольная группа ($n=9$) получала питьевую воду, опытные группы получали курсовое внутрижелудочное поение нативной лечебной минеральной водой (основная группа 1, $n=8$) и модифицированной диметилдипиразолселенидом в дозировке 3 мкг/кг в перерасчете на селен (основная группа 2, $n=8$). Объем вводимой внутрижелудочно минеральной воды и селена составлял 1,5 мл на 100 г веса животного. Курс поения составил 21 день, на 22-й день животных выводили из эксперимента, осуществляли забор сыворотки крови для определения гормонов, уровня глюкозы и кальция. **Результаты и их обсуждение.** Определены межгрупповые различия по уровню содержания глюкозы ($F=3,8$; $p=0,03$). Выявлена высокая дисперсия содержания глюкозагона в крови животных с тенденцией к снижению его уровня в основной группе 2, при этом, содержание кальция, напротив с тенденцией к увеличению его уровня в основной группе 2. Для оценки зависимости содержания глюкозагона от уровня кальция в сыворотке крови был применен двухфазный дисперсионный анализ. В результате у животных в основной группе 1 определено снижение содержания глюкозагона менее 2000 пг/мл (ниже уровня контрольных значений) при $Ca > 2,2$ ммоль/л, а при $Ca < 2,2$ ммоль/л содержание глюкозагона соответствовало контрольным значениям. В основной группе 2 выявлено низкое содержание глюкозагона при $Ca < 2,2$ ммоль/л, а при $Ca > 2,2$ ммоль/л уровень глюкозагона соответствовал контрольным значениям. **Вывод.** Поение животных нативной и модифицированной селеном лечебной минеральной водой Славяновская приводит к снижению в сыворотке крови уровня глюкозы, при этом установлена разнонаправленная зависимость содержания глюкозагона от уровня кальция в сыворотке крови после курса природной и модифицированной селеном минеральной воды.

Ключевые слова: минеральная вода Славяновская, селен, крысы, эксперимент.

THE EFFECTS OF NATIVE AND SELENIUM-MODIFIED MEDICINAL MINERAL WATER SLAVYANOVSKAYA ON CARBOHYDRATE EXCHANGE IN THE EXPERIMENT

N.V. EFIMENKO*, A.V. ABRAMTSOVA*, M.B. UZDENOV***, V.F. REPS*, G.V. SAGRADYAN***, T.M. SIMONOVA*

*Pyatigorsk Scientific Research Institute of Resort Study – Branch of FSBI “North Caucasian Federal Scientific Clinical Center of FMBA of Russia”, Kirov Ave., 30, Pyatigorsk, 357501, Russia

**Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of FSBEI HE “Volograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Kalinin Ave., 11, Pyatigorsk, 357501, Russia

***Medical Institute of the FGBEI HE “North Caucasian State Academy”, Kosmonavtov Str., 100, Cherkessk, 369015, Russia, e-mail: zamoms@skfmbsa.ru

Abstract. The research purpose is to study the effects of course internal intake of native and modified selenium medicinal mineral water Slavyanovskaya on carbohydrate metabolism in the experiment. **Materials and methods.** Healthy white outbred male rats ($n=27$) of 3 months old were distributed in 3 groups by block randomization. The control group (CG, $n=9$) received drinking water and the experimental groups received a course of intragastric watering by native medicinal MW (MGI, $n=8$) and water modified by dimethyldipyrzole

selenide in the dosage of 3 mg/kg recalculated for selenium (MG2, $n=8$). The volume of administered intragastric MW and MWSe was 1.5 ml per 100 g of animal weight. The course of watering was 21 days and on the 22nd day the animals were taken out of the experiment, they underwent blood serum sampling to determine hormones, glucose and calcium levels. **Results and its discussion.** The intergroup differences in glucose levels ($F=3.8$; $p=0.03$) were defined. A high dispersion of glucagon content in the blood of animals with a tendency to decrease its level in MG2, while the calcium content, on the contrary, had a tendency to increase its level in MG2. We used a diphasic analysis of variance to assess the dependence of glucagon content on serum calcium levels. So, in MG1 there was a decrease in glucagon content of less than 2000 pg/ml (below the control level) for $Ca>2.2$ mmol/L, and for $Ca<2.2$ mmol/L the glucagon content corresponded to control values. In MG2 there was a low glucagon content for $Ca<2.2$ mmol/L, and for $Ca>2.2$ mmol/L the glucagon level corresponded to control values. **Conclusion.** Watering of animals with native and selenium-modified medicinal mineral water Slavyanovskaya leads to a decrease in the level of glucose in the blood serum, while there has been observed a multidirectional dependence of the glucagon content on the serum calcium level after a course of natural and selenium-modified mineral water.

Keywords: mineral water Slavyanovskaya, selenium, rats, experiment.

Изучение лечебных *питьевых минеральных вод* (ПМВ) с целью анализа их лечебного и лечебно-профилактического действия на *Кавказских Минеральных Водах* (КМВ) проводится уже более века [4]. Начиная с момента открытия первых минеральных источников, эмпирически были выделены городо-курорты, затем, в результате гидрогеологических изысканий на КМВ с 1917 по 1925 гг. был определен физико-химический состав основных *минеральных вод* (МВ) региона, о чем подробно сообщается в статье проф. А.И. Дзенс-Литовского «Минеральные источники кавказской группы минеральных вод (КМВ)» (журнал Природные ресурсы СССР, 1940 г.), где дан минеральный состав Славяновского источника. В 30-е годы становится известно, что Славяновский источник содержит также радий. В настоящее время МВ «Славяновская» добывается из скважин 69, 69-бис, 64, 59 и источника Славяновский, которые объединены в один VIII класс по составу и относятся к сульфатно-гидрокарбонатным кальциево-натриевым маломинерализованным водам, с минерализацией от 3,0 до 4,0 г/дм³ по ГОСТУ Р 54316-2011.

Курорт федерального значения Железноводск, на территории которого в основном расположены источники МВ Славяновская, имеет два основных терапевтических профиля: «урологический» и «гастроэнтерологический» [3, 5, 10]. В перечень показаний к использованию Славяновской минеральной воды входят хронические заболевания пищеварительной системы, мочевыводящих путей, болезни обмена веществ (ожирение, сахарный диабет, мочекишный диатез, подагра, оксалурия, фосфатурия). Во многих исследовательских работах показано, что действие минеральной воды определяется макроэлементным и микроэлементным составом, однако в некоторых водах КМВ, в том числе и Славяновском источнике, не содержится такой важный микроэлемент, как селен. Считается, что многие микроэлементы ежедневно восполняются за счет питания и могут поступать с питьевой водой. Однако, некоторые регионы страны являются дефицитными по селену: Бурятия, Удмуртия, Читинская, Иркутская, Ярославская, Оренбургская и Ленинградская области [11].

Анализируя физико-химический состав и биологическое действие лечебных минеральных вод, было сформулировано следующее заключение: «Минеральная вода обладает определенным набором минеральных веществ, находящихся в растворенном состоянии и способна восполнять запасы микроэлементов в организме человека, что позволяет отнести её к лекарственным средствам неорганической природы» [2, 9]. В связи с этим обогащение минеральных вод эссенциальными микроэлементами, не входящими в состав МВ, например, селеном может быть перспективным, учитывая широкий спектр биологического действия селена [1, 7, 8, 12].

Цель исследования – изучение влияния курсового внутреннего приема нативной и модифицированной селеном минеральной воды Славяновская на углеводный обмен в эксперименте.

Материалы и методы исследования. Исследование выполняли на здоровых беспородных белых крысах-самцах ($n=27$) 3-х месячного возраста, массой 220-250 г. Содержали животных в стандартных условиях вивария ПНИИК ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, регламентируемых СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Работа с животными проводилась по принципам гуманного обращения с животными, в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в эксперименте и других научных целях (*ETS № 123, Strasbourg, 1986*) с изменениями от 22 июня 1998 года. Все животные имели свободный доступ к питьевой воде и получали ежедневно стандартный лабораторный корм.

В соответствии с дизайном эксперимента было проведено рандомизируемое и контролируемое исследование, где здоровые животные получали курсовое поение нативной (природной) или модифициро-

ванной селеном минеральной водой Железноводского типа (Славяновский источник). Славяновская минеральная вода является маломинерализованной гидрокарбонатно-сульфатной натриево-кальциевой.

Все животные получали курс (21 день) лечебной минеральной воды в нативном виде или модифицированной диметилдипиразоллилселенидом (субстанция «Селекор») в дозировке 3 мкг/кг (МВ Se) в перерасчете на селен. Объем вводимой внутрижелудочно минеральной воды, модифицированной МВSe, составлял 1,5 мл на 100 г веса животного. Животные были распределены в 3 группах: одна – контрольная группа (КГ1, n=9) получала только питьевую воду, две опытных – получали курсовое внутрижелудочное поение МВ (ОГ1, n=8) и МВSe (ОГ2, n=8).

Оценивался уровень гормональной регуляции по содержанию С-пептида, глюкагона в сыворотке крови животных, определяемых на иммуноферментном автоматизированном анализаторе (производитель «Chem Well» Software Version 6.3, США) с использованием набора реагентов для количественного иммуноферментного анализа гормонов в сыворотке крови (производитель Китай и США). Кроме того, в сыворотке крови животных определяли содержание глюкозы, общего белка, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов с расчётом коэффициента атерогенности (КА) по формуле: $КА = ХЛ-ЛПВП/ЛПВП$.

Статистическая обработка данных проводилась с применением критерия Ньюмана-Кейсла для множественных межгрупповых сравнений и многофакторного дисперсионного анализа. Для анализа статистически значимых связей между количественными показателями использовали критерий ранговой корреляции Спирмена. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25-Q75). Различия между группами считали достоверными при минимальном уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. После завершения курсового поения нативной и модифицированной селеном лечебной минеральной водой Славяновская определялось достоверное снижение уровня глюкозы в крови (табл., рис. 1 а).

Таблица

Гормональные и биохимические показатели у животных для оценки углеводного обмена у крыс

Группы	КГ [Me(Q25-Q75)]	ОГ1МВСл [Me(Q25-Q75)]	ОГ2МВСлSe1 [Me(Q25-Q75)]
С-пептид (пмоль/л)	32,5 (18,3-44,4)	25,8 (22,3-28,4)	17 (9,5-25)
Глюкагон (пг/мл)	3514 (1669-3684)	2865 (1431-3455)	1115 (839-2953)
Глюкоза (ммоль/л)	4,5 (4,4-5,2)	4,3 (3,6-4,6)	4* (3,5-4,5)
Ca (ммоль/л)	2,1 (1,9 – 2,3)	2,15 (2,1 – 2,3)	2,3 (2,22 – 2,45)

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между показателями контрольной и опытными группами с использованием критерия Ньюмана-Кейлса

Подобно гликемии распределились значения С-пептида в опытных группах, однако, достоверных значимых различий между опытными группами и контрольной не определялось. При этом тенденция к снижению С-пептида в ОГ1 и ОГ2 происходила на фоне снижения уровня глюкозы у животных натошак по сравнению с КГ. Полученный метаболический эффект в постабсорбтивный период (голодание) очевидно связан с функцией печени, которая в качестве «глюкостата», поддерживает необходимый уровень глюкозы для обеспечения физиологического функционирования различных органов и тканей. В постабсорбтивный период «инсулин-глюкагоновый индекс» снижается, и решающее значение в регуляции содержания глюкозы в крови приобретает уровень глюкагона. Глюкагон для гепатоцитов служит внешним сигналом о необходимости выделения в кровь глюкозы за счет гликогенолиза или синтеза глюкозы *de novo* (глюконеогенеза). Содержание глюкагона в сыворотке крови животных, как и С-пептида имело тенденцию к снижению в группах ОГ1-ОГ2 по сравнению с КГ.

Исходя из того, что МВ Славяновского источника относится к Ca^{2+} -содержащим МВ, а нейрогормональная регуляция уровня глюкозы сопряжена с регуляцией кальция в крови, то возникает необходимость учитывать уровень кальция крови в оценке углеводного обмена.

Кальций способствует реализации эффектов инсулина в отношении клеток-мишеней периферических тканей, путем поддержания устойчивости связи с рецептором инсулина. В свою очередь, снижение уровня кальция в крови, например, при введении препаратов кальцитонина, уменьшает время связи инсулина с рецептором. При получении препаратов кальция или приема пищи, богатой кальцием, повышение эндогенного кальцитонина происходит кратковременно, при этом его регуляторное действие распространяется на эндокриноциты поджелудочной железы, приводя к снижению секреции глюкагона [6]. Однако если кальцитонин вводить после стимулированной инсулином гипогликемии, то, напротив, про-

явятся его контринсулярные эффекты, а именно гипергликемия, вызванная подъемом глюкагона, на фоне резкого снижения уровня кальция. Следует полагать, что динамический процесс активации регуляторных гормональных систем, направленных на поддержание гомеостаза глюкозы, будет зависеть от исходного уровня как гликемии, так и кальцемии. В связи с тем, что в опытных группах определяется тенденция к снижению содержания глюкагона, а кальций, напротив, имеет тенденцию к увеличению в крови, был проведен двухфакторный дисперсионный анализ для оценки зависимости содержания глюкагона от уровня кальция в крови животных.

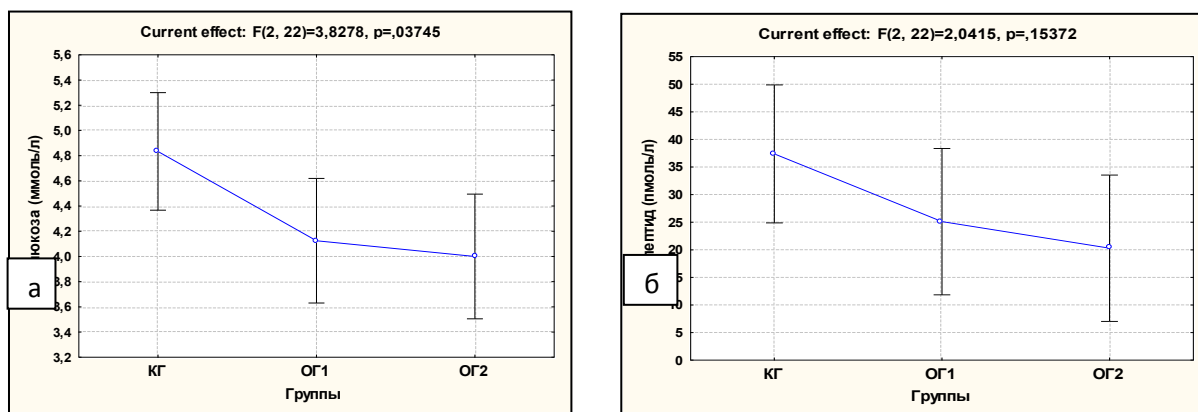


Рис. 1. Аппроксимация уровня глюкозы (а) и С-пептида (б) в сыворотке крови натощак у животных

Высокая дисперсия содержания кальция в крови животных всех групп позволила разделить их на подгруппы, где уровень кальция ниже медианы (первая – $Ca < 2,2$ ммоль/л) и выше (вторая – $Ca > 2,2$ ммоль/л), а также аппроксимировать связь между кальциевым и углеводным обменом (рис. 2).

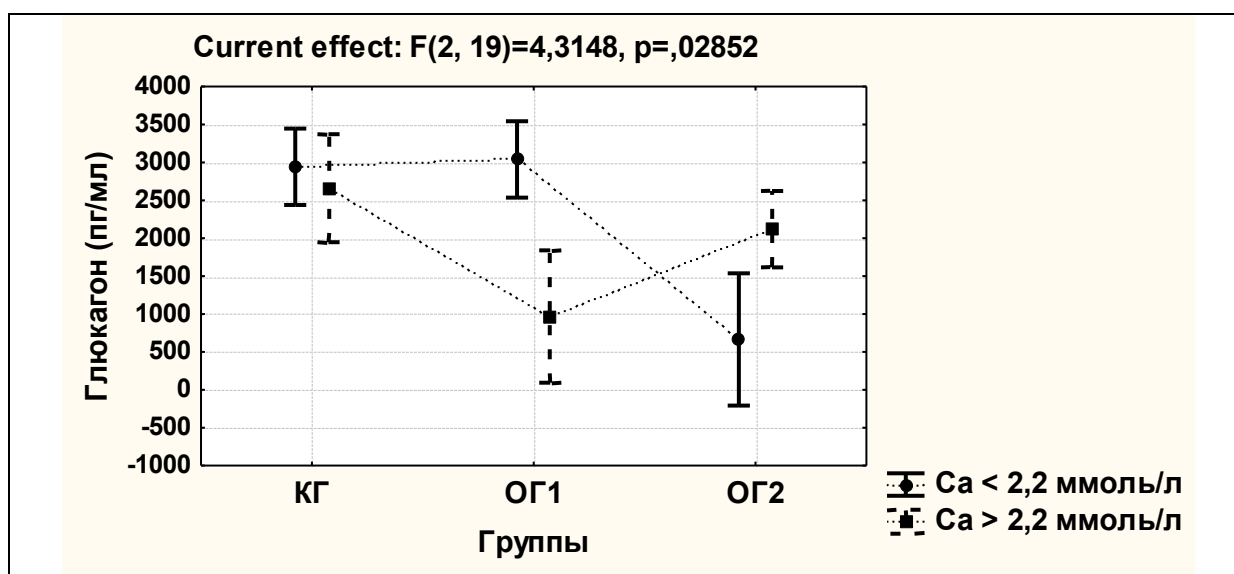


Рис. 2. Аппроксимация уровня глюкагона в сыворотке крови натощак в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови животных

В результате, при разделении животных на подгруппы по содержанию кальция было определено достоверное различие по уровню глюкагона в опытных группах по сравнению с КГ. Так в ОГ1, при $Ca > 2,2$ ммоль/л, уровень глюкагона ниже значений КГ (ниже 2000 пг/мл), а при $Ca < 2,2$ ммоль/л на уровне КГ. В ОГ2, напротив, при $Ca < 2,2$ ммоль/л уровень глюкагона ниже контрольных, а при $Ca > 2,2$ ммоль/л уровень глюкагона соответствует значениям КГ ниже медианы. Важно отметить, что в ОГ2 определяется отрицательная корреляционная связь между содержанием глюкозы и глюкагоном ($r = -0,7$, $p = 0,03$), что свидетельствует об изменении порога чувствительности секреции глюкагона к уровню глюкозы по сравнению с животными КГ и ОГ1 после приема нативной МВ Славяновская.

Заключение. Курсовое поение животных нативной и модифицированной селеном маломинерализованной гидрокарбонатно-сульфатной натриево-кальциевой лечебной минеральной водой Славяновская Железноводского типа оказало различное влияние на уровень глюкозы в крови, с учетом гормональной регуляции и кальциевого гомеостаза. Так, после курса нативной минеральной воды определено снижение содержания глюкогона ниже уровня контрольных значений (менее 2000 пг/мл) при $Ca > 2,2$ ммоль/л, а при $Ca < 2,2$ ммоль/л содержание глюкогона было на уровне контрольных значений. После курса модифицированной селеном минеральной воды Славяновская выявлено низкое содержание глюкогона при $Ca < 2,2$ ммоль/л, а при $Ca > 2,2$ ммоль/л уровень глюкогона соответствовал контрольным значениям. У животных контрольной группы содержание в сыворотке крови глюкогона не зависело от уровня кальция. Таким образом, в эксперименте на здоровых животных (беспородных белых крысах самцах, 3-х месячного возраста) выявлена разнонаправленная зависимость содержания в сыворотке крови глюкогона от уровня кальция и приема нативной или модифицированной селеном лечебной минеральной воды Славяновская. Полученные результаты могут послужить основанием для дальнейших клинических исследований применения модифицированной селеном лечебной минеральной воды Славяновская в коррекции нарушений углеводного обмена и связанных с ним патологических состояний.

Литература

1. Бадретдилова Л.М. Коррекция микроэкологического статуса и дисэлементов в комплексном санаторно-курортном лечении больных остеоартрозом: дисс... д.м.н. М., 2010. 239 с.
2. Бутусова И.А. Физиологическое действие воды «Нафтуся» на гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему: дисс... к.б.н. Киев, 1991. 130 с.
3. Ефименко Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии // Курортная медицина. 2015. № 3. С. 2–7.
4. Ефименко Н.В., Глухов А.Н., Кайсинова А.С. Актуальные вопросы медицинской реабилитации на курорте // Курортная медицина. 2017. № 2. С. 6–16.
5. Маньшина Н.В. Курортное лечение болезней почек и мочевыводящих путей // Медицинский совет. 2007. № 2. С. 30–37.
6. Мойса С.С. Механизмы регуляции обмена кальция и углеводов: дисс... к.б.н. Санкт-Петербург, 2011. 246 с.
7. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро– и микроэлементы. М.: ГеотарМедиа, 2008. 957 с.
8. Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, вып. 4. С. 449–461.
9. Суздалева О.С. Изучение микроэлементного состава и биологической активности ряда минеральных вод: дисс... к.х.н. Москва, 2004. 122 с.
10. Симонова Т.М., Ефименко Н.В., Ледовская Т.И., Меркулова Г.А., Федорова Т.Е. Эффективность применения минеральной воды «Славяновская» в коррекции нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у стажированных работников химической промышленности // Курортная медицина. 2018. № 1. С. 32–36.
11. Golubkina N.A., Alftan G.V. The Human Selenium Status in 27 regions of Russia // J. Trace elements med. Biol. 1999. V.13. P. 15–20.
12. Ravaglia G., Forti P., Maioli F. Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged ≥ 90 // American Journal of Clinical Nutrition. 2000. №12. С. 590–598.

References

1. Badretdilova LM. Korrekciya mikroekologicheskogo statusa i diselementov v kompleksnom sanatorno-kurortnom lechenii bol'nyh osteoartrozom [dissertation] [Correction of the microecological status and diselements in the complex spa treatment of patients with osteoarthritis]. Moscow; 2010. Russian
2. Butusova IA. Fiziologicheskoe dejstvie vody «Naftusya» na gastroenteropankreaticheskuyu endokrinnuyu sistemu [dissertation] [The physiological effect of Naftusya water on the gastroenteropancreatic endocrine system]. Kiev; 1991. Russian
3. Efimenko NV. Mekhanizmy dejstviya pit'evykh mineral'nyh vod i ih rol' v kurortnoj gastroenterologii [The mechanisms of action of drinking mineral waters and their role in resort gastroenterology]. Kurortnaya medicina. 2015;3:2-7. Russian
4. Efimenko NV, Glukhov AN, Kaysinova AS. Aktual'nye voprosy medicinskoj rehabilitacii na kurorte [Actual issues of medical rehabilitation at the resort]. Kurortnaya medicina. 2017;2:6-16. Russian
5. Manshina NV. Kurortnoe lechenie boleznej pochetk i mochevyvodyashchih putej [Spa treatment of kidney and urinary tract diseases]. Medical Council. 2007;2:30-7. Russian

6. Moysa SS. Mekhanizmy regulyatsii obmena kal'ciya i uglevodov [dissertation] [Calcium and carbohydrate metabolism regulation mechanisms]. Sankt-Petersburg; 2011. Russian
7. Rebrov VG, Gromova OA. Vitaminy, makro– i mikroelementy [Vitamins, macro– and microelements]. Moscow: GeotarMed; 2008. Russian
8. Rusetskaya NYu, Borodulin VB. Biologicheskaya aktivnost' selenoorganicheskikh soedinenij pri intoksikatsii solyami tyazhelyh metallov [The biological activity of organo-selenium compounds during intoxication with salts of heavy metals usetskaya]. Biomedical chemistry. 2015;61(4):449-61. Russian
9. Szdaleva OS. Izuchenie mikroelementnogo sostava i biologicheskoy aktivnosti ryada mineral'nyh vod [dissertation] [The study of microelement composition and biological activity of a number of mineral waters]. Moscow; 2004. Russian
10. Simonova TM, Efimenko NV, Ledovskaya TI, Merkulova GA, Fedorova T.E . Effektivnost' primeneniya mineral'noj vody «Slavyanovskaya» v korrektsii narushenij funkcional'nogo sostoyaniya gepatobiliarnoy sistemy u stazhirovannyh rabotnikov himicheskoy promyshlennosti [The effectiveness of the use of mineral water "Slavyanovskaya" in the correction of violations of the functional state of the hepatobiliary system in internship workers in the chemical industry]. Kurortnaya medicina. 2018;1:32-6. Russian
11. Golubkina NA, Alftan GV. The Human Selenium Status in 27 regions of Russia. Trace elements med. Biol. 1999;13:15-20.
12. Ravaglia G, Forti P, Maioli F. Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged ≥ 90 . American Journal of Clinical Nutrition. 2000;12:590-8.

Библиографическая ссылка:

Ефименко Н.В., Абрамцова А.В., Узденов М.Б., Репс В.Ф., Саградян Г.В., Симонова Т.М. Влияние нативной и модифицированной селеном лечебной минеральной воды Славяновская на углеводный обмен в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-2.pdf> (дата обращения: 18.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-2*

Bibliographic reference:

Efimenko NV, Abramtsova AV, Uzdenov MB, Repts VF, Sagradyan GV, Simonova TM. Vliyanie nativnoy i modifitsirovannoy selenom lechebnoy mineral'noj vody Slavyanovskaya na uglevodnyj obmen v jeksperimente [The effects of native and selenium-modified medicinal mineral water Slavyanovskaya on carbohydrate exchange in the experiment]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jan 18];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОГО
ПРОЦЕССА ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН С УЧЕТОМ ВОЗМОЖНЫХ
РУБЦОВЫХ ДЕФОРМАЦИЙ
(обзор литературы)**

А.Е. ОБРАЗЦОВА, А.А. НОЗДРЕВАТЫХ

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко»
Минздрава России, ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия,
тел. (4732)53-02-93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Аннотация. На основе совокупности данных представленных в работе рассмотрены вопросы репаративной регенерации при заживлении кожных ран. Репаративные процессы зависят от общих физиологических условий организма, определяющих соотношение компонентов внеклеточного матрикса, пролиферацию и дифференцировку клеток в основные фазы регенерации. Подробно рассмотрены морфофункциональные особенности рубцовой деформации кожного покрова при нормальном течении процесса и при наличии патологического компонента. Определены факторы, активирующие механизм патологического рубцевания. Особый интерес вызывают современные методы лечения ран, в задачу которых входит не только ускорение заживления раны, стимуляция ее эпителизации, но и устранение возможности последующих осложнений, например, патологического рубца. В клинической практике используется множество препаратов, действующих по избирательному принципу на процессы регенерации тканей. Наибольшее число препаратов среди тканеспецифических стимуляторов регенерации оказывают влияние на репарацию кожных покровов. Они не только ускоряют репарацию, но и улучшают ее качество, способствуя заживлению раневых поверхностей, делая рубец эластичным и восстанавливая функциональность. Однако достаточное количество препаратов остаются неисследованными, но претендующими на возможность индуцирования процессов репарации. Они интересны с позиции эстетического формирования рубцовой ткани. Конечной целью процесса ранозаживления является восстановление внешнего эффекта кожи. Однако, в силу индивидуальных особенностей, организм не всегда способен завершить заживление раны с учетом ее эстетичности. Отсутствие единого мнения по вопросам регенерации является одним из стимулов в расширении диапазона применяемых средств, обещающих не только закрыть рану быстро, но и эстетично.

Ключевые слова: регенерация, рубцы, кожа, лечение ран, профилактика рубцевания.

**MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE REPAIR PROCESS IN HEALING OF SKIN WOUNDS
TAKING INTO ACCOUNT POSSIBLE SCAR DEFORMATIONS (literature review)**

A.E. OBRAZTSOVA, A.A. NOZDREVATYKH

*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Histology,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, phone: (4732)53-02-93, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Abstract. On the basis of a set of data, the presented work considers the issues of reparative regeneration in the healing of skin wounds. The course of reparative regeneration depends on the general physiological conditions of the organism, which determine the ratio of the components of the extracellular matrix, the proliferation and differentiation of cells participating in the implementation of the reparative process in its main phases. The morphological and functional features of cicatricial deformity of the skin in the normal course of the process and in the presence of a pathological component are considered in detail. The factors that activate the mechanism of pathological scarring have been determined. Modern methods of wound treatment are of particular interest. The task of treatment includes not only accelerating wound healing, stimulating its epithelialization, but also eliminating the possibility of subsequent complications, for example, a pathological scar. In clinical practice, many drugs are used that act on a selective basis on the processes of tissue regeneration. The largest number of drugs among tissue-specific regeneration stimulants affects the repair of the skin. They not only speed up the repair, but also improve its quality, promoting the healing of wound surfaces, making the scar elastic and restoring functionality. However, a sufficient number of drugs remain unexplored, but claim to be able to induce repair processes. They are interesting from the point of view of the aesthetic formation of scar tissue. The ultimate goal of the wound healing process is to restore the external effect of the skin. However, due to individual characteristics, the body is not always able to complete wound healing, taking into account its aesthetics. The lack of consensus

on the issues of regeneration is one of the incentives to expand the range of applied agents that promise not only to close the wound quickly, but also aesthetically

Keywords: regeneration, scars, skin, wound treatment, scar prevention.

Процесс образования новых тканей является предметом для многочисленных исследований и вызывает научный интерес в практической медицине. Доказано, что практически все тканевые структуры организма имеют способность к регенерации. Основным направлением в вопросах регенерирования тканей является выявление факторов, стимулирующих этот процесс и наоборот приводящих к его подавлению.

Особый интерес вызывает восстановление целостности кожи в процессах ранозаживления. По мере накопления научных данных и клинических наблюдений становится очевидным, что все этапы заживления раны взаимосвязаны между собой и влияют на окончательный функциональный и косметический результат [33]. Заживление кожной раны неизбежно приводит к формированию рубцовой ткани различной степени выраженности: от еле заметных шрамов до патологических, гипертрофических или келоидных рубцов, которые причиняют эстетические, функциональные и другие нарушения [2]. Проблема рубцов является актуальной, так как их формирование приводит к деформации кожи [12]. Доказано что у 19-26% пациентов формируются гипертрофические рубцы после заживления раневого дефекта [4]. Несмотря на то, что проблема патологического рубцевания постоянно находится в поле зрения специалистов, лечение рубцов до настоящего времени является одной из сложнейших задач. Имеется большое количество исследований и публикаций по данной проблематике, однако, вопрос не до конца изучен с позиции эстетики. Формирование рубцовой ткани остается одной из сложнейших проблем, причиняющих дискомфорт пациентам. Разработкой схем лечения занимаются хирурги, дерматологи и др. Однако на сегодняшний день среди специалистов нет единого мнения по данному вопросу [5].

При раневом процессе формируется единый комплексный ответ на повреждение, включающий в себя воспалительную реакцию и восстановление целостности кожи, что и является примером репаративной регенерации, для которой характерны сложные межклеточные взаимоотношения, определяющиеся вовлечением каждого типа клеток в данный процесс с последующим устранением дефекта тканей [1]. На настоящий момент зависимость качества рубцовой ткани от особенностей течения раневого процесса не вызывает сомнений и подтверждена рядом научных исследований [28, 33, 38].

Классический процесс заживления включает три фазы. Первая фаза – экссудативная или воспалительная. Воспалительная фаза продолжается около 72 часов. Местные реакции организма реализуются в виде высвобождения медиаторов воспаления и изменения локальной микроциркуляции в тканях. Первая сосудистая реакция заключается в остановке кровотечения вследствие вазоконстрикции и заканчивается спустя десять минут за счет активации системы свертывания крови. При этом агрегация тромбоцитов обеспечит первоначальное перекрытие поврежденных сосудов. Вазоконстрикция сменяется вазодилатацией, происходит релаксация гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов. Тромбопластинки стимулируют образование тромба в месте повреждения. За счет расширения сосудов и повышения проницаемости капилляров происходит стимуляция миграции в область раны лейкоцитов, прежде всего нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов, функция которых состоит в защите от инфекции и очищении раны, прежде всего за счет фагоцитоза. Одновременно они выделяют биологически активные вещества-медиаторы, которые стимулируют клетки, участвующие в осуществлении следующей фазы. При этом ключевая роль принадлежит макрофагам. Их присутствие в достаточном количестве необходимо для успешного заживления раны [8]. Моноциты прибывают в область повреждения спустя 24 часа, в дальнейшем дифференцируются в макрофаги. Основные функции макрофагов – это фагоцитоз, распознавание и представление антигена, иммуносупрессия, а также секреция медиаторов системы иммунитета [30]. Именно макрофаги оказывают решающее воздействие на ход процесса секреции цитокинов и факторов роста. Длительность миграции составляет три дня.

Воспаление представляет собой сложную защитную реакцию организма, главной задачей которой является инактивация действия повреждающего фактора. Воспаление характеризуется пятью симптомами: покраснением, опухолью, болью, повышением температуры, нарушением функции. Под влиянием гистамина, серотонина и кинина происходит расширение артериол, что ведет к повышению локального обмена веществ. Первый пик экссудации имеет место примерно через десять минут после возникновения раны, второй – примерно 1-2 часами позже. Возникает локальный ацидоз. Именно смещение кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону усиливает катаболические процессы в ране. Спустя примерно 2-4 часа после ранения в рамках воспалительных реакций начинается миграция лейкоцитов, которые осуществляют фагоцитоз микроорганизмов. В начальной фазе воспаления преобладают нейтрофильные гранулоциты. Главная роль данных клеток – фагоцитоз бактерий, а также расщепляющие поврежденного внеклеточного матрикса протеазами. Это обеспечивает первичную очистку раны. Необходимо отметить особую роль тучных клеток в ходе заживления раны. *Тучные клетки* (ТК) – уникальный клеточный элемент рыхлой соединительной ткани. Они располагаются преимущественно по ходу кровеносных, лимфатических сосудов и нервных стволов, вблизи желез, а также под эпителиальными пластами кожи и сли-

зистых оболочек, которые подвергаются антигенным воздействиям. ТК обладает широкими возможностями адаптивно выделять нужное количество биологически активных веществ в зависимости от потребности организма, включая механизмы регулируемой постепенной дегрануляции, экзоцитоза и быстрой дегрануляции [12]. Тучные клетки способны синтезировать различные цитокины (*TNF*, *IL-1 β* , *IL-4*, *IL-5*, *IL-8* и *IL-13*), липидные медиаторы, которые активируют лимфоциты и макрофаги, а также гистамин, влияющий на клетки эндотелия [25].

Вторая фаза пролиферативная, длится 2-4 недели. На этом этапе репаративной регенерации важную роль играет внеклеточный матрикс. Состав компонентов внеклеточного матрикса в коже представлен гликозаминогликанами, а также белками коллагеном, эластином и др. [8]. Для этой стадии характерно формирование фибриновой матрицы и фибронектина. Фибронектин регулирует процесс структурной перестройки компонентов внеклеточного матрикса за счет связывания с проколлагеновыми фибриллами, участвует в формировании межклеточных контактов посредством интегринов, связывании клеток с различными субстратами. Фибронектиновый слой всегда присутствует в свежей ране и играет роль «направляющих балок» для мигрирующих фибробластов в зону повреждения, а также для коллагена [9]. Ламинин является адгезивным гликопротеином эпителиальных и мезенхимальных клеток, основными функциями которого являются увеличение подвижности клеток, участие в неоангиогенезе, восстановление целостности базальной мембраны. Гиалуроновая кислота способствует удержанию воды во внеклеточном матриксе, а также вместе с другими гликозаминогликанами функционирует как сигнальная молекула, регулируя синтез и секрецию фибробластами и эндотелиальными клетками необходимых для дальнейшего восстановления ткани факторов роста и цитокинов. Ростовые факторы функционируют в качестве постоянного источника цитокинов, регулирующих начальные стадии процесса заживления раны. Ангиогенез начинается от края раны, в результате чего происходит формирование новых сосудистых петель. Проницаемость образованных капилляров выше, чем у остальных капилляров, благодаря чему поддерживается повышенный обмен веществ в ране. Однако эти новые капилляры обладают малой прочностью при механических нагрузках, поэтому область раны требует защиты от травм [8]. При нормальном созревании рубцовой ткани сосуды в последствии исчезают. На 4 сутки начинается формирование грануляционной ткани, в построении которой решающую роль играют фибробласты. Питательным субстратом для фибробластов служат аминокислоты. Основной функцией фибробластов в контексте репаративной регенерации является выработка коллагена. В настоящее время выделяют 27 типов коллагенов, из которых в коже обнаружено 9 типов [39]. Коллаген IV типа составляет основную часть базальной мембран, разграничивающей эпидермальный слой и дерму. Ингибирование синтеза коллагена при нарушениях сборки его фибрилл тормозит развитие микрососудов. Коллаген V типа располагается преимущественно в сосочковом слое дермы и вокруг базальных мембран сосудов. Коллаген VI типа определяется в дерме в виде плотной сети. Коллаген VII типа формирует прикрепляющие фибриллы сосочкового слоя дермы. Ультраструктурные изменения компонентов внеклеточного матрикса интенсивно происходят при раневом процессе. Известно, что молекулы внеклеточного матрикса взаимодействуют с ростовыми факторами. Доказано, что факторы роста вместе с матриксными металлопротеиназами регулируют состояние внеклеточного матрикса: факторы роста катализируют продукцию гликопротеинов, в то время как матриксные металлопротеиназы осуществляют их деградацию компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивая существование внеклеточного матрикса в качестве динамичной среды для существования и передвижения клеток.

Заключительная фаза – фаза эпителизации. При нормальном течении раневого процесса уменьшается количество сосудистых коллатералей и снижается количество фибробластов. Рана становится более бледной. Коллаген подвергается постоянному ремоделированию. Во время эпителизации устанавливается равновесие между процессом образования и деградации коллагеновых волокон. Сразу после формирования рубца происходит образование эластических волокон и происходит перестройка рубца. Эпителизация – процесс миграции кератицитов, который происходит со скоростью 1-2 мм/сут. Полная эпителизация раны наступает в течение 10-28 дней в зависимости от характера повреждения. Эпидермис служит защитным барьером для бактерий и предотвращает потерю воды. После эпителизации уже нет никакой необходимости защищать рану от воды. Необходимо отметить, что вновь раззвишиеся клетки эпителия легко подвержены травматизации вследствие неплотного прилегания к дерме. Бактерии, белковый экссудат из капилляров и некротические ткани значительно задерживают эпителизацию.

На сегодняшний день существуют 4 вида рубцовой ткани, отличающиеся архитектурой, структурой и функциональным состоянием: – нормотрофическая; – атрофическая; – гипертрофическая; – келоидная. Нормотрофические рубцы – бледного цвета, не изменяют общий рельеф поверхности кожи. Образование нормотрофических рубцов – физиологический процесс. Однако даже такие рубцы, находясь на открытых участках тела, ухудшают качество жизни пациентов, иногда – до самоизоляции от окружающего мира, что вынуждает к поиску средств для их коррекции. Атрофические рубцы располагаются ниже уровня неповрежденной кожи, имеют бледную окраску, сниженную чувствительность. Такие рубцы возникают в местах натяжения тканей, при введении кортикостероидов в незрелый гипертрофический

рубец, при беременности, эндокринологических заболеваниях и т. д. Атрофические рубцы не вызывают функциональных нарушений, но представляют серьезную эстетическую проблему. Гипертрофические рубцы – это наиболее часто встречающиеся патологические рубцы, представляющие не только эстетическую, но и функциональную проблему, так как формируют контрактуры. Такой рубец представляет собой выступающую над уровнем окружающей кожи зрелую соединительную ткань, покрытую слоем эпидермиса, и располагается строго в зоне повреждения. Рост рубца, красная или синюшная окраска, зуд, парестезии и гиперкератоз характерны для первых месяцев ранозаживления, а начиная с 5-6-го месяца явления воспаления и прогрессирования рубца прекращаются, он бледнеет, снижается его высота над уровнем окружающих тканей. Вероятность рецидива невысока. Келоидные рубцы отличаются спонтанным образованием даже при поверхностных повреждениях [37].

Основными факторами, способствующими образованию гипертрофического рубца, являются: гиперэргическая реакция соединительной ткани на травму; относительно неблагоприятные условия заживления раны; отсутствие профилактики образования в посттравматический или послеоперационный период. Воспаление в ходе заживления раны вызывает угнетение продукции углеводно-белковых комплексов основного вещества и волокон дермы, снижение синтеза эпидермального фактора роста клеток, а также приводит к деградации компонентов внеклеточного матрикса. Все это неизбежно приводит к нарушению регенерации дермы. В грануляционной ткани наблюдается большое количество нейтрофилов, что подчеркивает их роль в стимуляции фиброобразования [37]. Ключевую роль в пролиферативной и репаративной стадиях заживления играют так называемые «раневые макрофаги», истощение популяции которых приводит к замедлению заживления раны, задержке пролиферации фибробластов, а также нарушению ангиогенеза [40]. Тучные клетки всегда присутствуют в такого рода повреждениях в повышенном количестве, что приводит к мысли об их участии в патогенезе фиброза [30]. Нарушение хода физиологической регенерации и появление участков гипертрофии возможно связано с нарушением функции антигенпрезентации клеток Лангерганса, их расположением в подлежащей эпителию соединительной ткани на фоне снижения количества, что может свидетельствовать о нарушении антигенпредставления в структурах кожи человека и последующем снижении контроля за физиологической и репаративной регенерацией в целом, запуску процесса адаптивной гипертрофии в структурах кожи для сохранения барьерных свойств эпителия [5].

Было установлено, что процессы апоптоза и пролиферации играют важную роль в патогенезе образования рубцовой ткани [14]. Некоторые авторы считают, что массовая гибель фибробластов путем апоптоза способствует созреванию ткани келоида [36]. Установлено, что в ядре клетки существуют специальные молекулярные сенсоры, которые реагируют на повреждение ДНК и запускают каскад реакций, что в конечном итоге служит причиной остановки клеточного цикла и активации апоптоза. В гипертрофированном эпидермисе гипертрофического рубца наблюдается активная пролиферация клеток росткового слоя. В эпидермисе молодых келоидных рубцов, не смотря на активные процессы пролиферации, кератиноциты также активно элиминируются апоптозом, ингибируемого *Bcl-2* (внутриклеточный белковый фактор-регулятор апоптоза), что сдерживает гипертрофию эпидермиса [2].

Формирование рубцовой ткани неразрывно связано с нарушением соотношения компонентов межклеточного матрикса. Ключевое событие в процессе образования рубца является неоколлагенез. Мигрирующие фибробласты секретируют компоненты внеклеточного матрикса, состоящего из глюкозаминогликанов, протеогликанов и коллагена. Локальная активация фибробластов происходит в ответ на высвобождение биологических медиаторов (цитокины, хемокины). Перемещаясь в ране фибробласты синтезируют матричные металлопротеиназы (коллагеназу, гиалуронидазу, эластазу), очищая путь от фрагментов матрикса [23]. При нормальном заживлении большинство дермальных фибробластов, находящихся в зоне повреждения, трансформируются в миофибробласты, которые должны подвергнуться апоптозу к концу заживления [3]. Хотя синтез компонентов внеклеточного матрикса необходим для эффективного закрытия раны, его результатом может быть развитие фиброза и образование кожных рубцов [24]. При повреждении регуляторных механизмов в гипертрофических и келоидных рубцах образование коллагена преобладает над его распадом из-за недостатка коллагеназы – фермента, расщепляющего коллаген, вследствие чего развивается мощный фиброз. Считается, что размер рубца после заживления раны, зависит преимущественно от активности коллагеназы.

Необходимо отметить важную роль бактериальных агентов на течение процессов заживления. Бактериальная инфекция влияет на клеточные элементы сетчатого слоя дермы. Это проявляется нарастающими признаками апоптотического процесса в фибробластах при снижении популяции клеточных элементов, готовящихся или вступивших в митоз. Данные изменения клеточных элементов сопровождаются нарушением компактного расположения коллагеновых волокон и соотношения I и II типов коллагена, преимущественно за счет снижения содержания коллагена II типа. Кроме того, наблюдается умеренное нарастание фибронектина. Изменения клеточного компартмента и связанная с ними перестройка внеклеточного матрикса может приводить к изменению упруго-вязких свойств сетчатого слоя дермы и сказываться на устойчивости ткани к механическим нагрузкам [7]. Бактерии, белковый экссудат из ка-

пилляров и некротические ткани значительно удлиняют эпителизацию. Длительная эпителизация приводит к более глубокому и длительному воспалительному процессу и тем самым способствует формированию грубого и гипертрофического рубца.

В настоящее время уже достаточно хорошо установлены основные причины спонтанного регресса рубцов. Одной из причин регресса рубца является уменьшение количества в рубцах так называемых раневых фибробластов (миофибробластов), которые оказались в данной зоне в ходе репаративной регенерации поврежденной ткани. Именно эта популяция клеток «короткоживущих фибробластов» играет основную роль в репаративных процессах. Она же отвечает за отложение в зоне повреждения избыточного количества компонентов внеклеточного матрикса. Ещё одной причиной регресса рубцов является включение в процесс деструкции избыточного матрикса (прежде всего коллагена) матриксных металлопротеиназ, которые секретируются макрофагами, кератиноцитами, эндотелиальными клетками и самими фибробластами. Провоспалительные цитокины и факторы роста могут регулировать экспрессию металлопротеиназ [38]. Уменьшение количества миофибробластов и активность матриксных металлопротеиназ являются причиной перехода рубца из категории «гипертрофических» в «гипо- и атрофические».

В основе современных методов лечения ран лежат следующие принципы: а) профилактика и борьба с раневой инфекцией и интоксикацией; б) учет местной и общей реакции организма на травму и инфекцию раны; в) периодизация раневого процесса. В задачу лечения входит не только ускорение заживления раны, стимуляция ее эпителизации, но и устранение возможности последующих осложнений, например, патологического рубца [29]. Для лечения ран в настоящее время используют гипоаллергенные повязки, содержащие в своем составе парафин, ланолин и пр.

Широкое распространение получили гелевые и гидроколлоидные покрытия. При обширных повреждениях используют эмульсии, мази и кремы, обладающие бактерицидным и обезболивающим действиями, например, содержащие препараты серебра. Поверхностные раны можно лечить мазями на водорастворимой основе с левомицетином [15].

Широкое распространение в мире получили мази и кремы на основе сульфадиазина (сульфатиазола) серебра, которые выпускаются под различными названиями («Эбермин». «Аргосульфан» и др.). Серебро имеет широкий спектр антимикробного действия, включая грамотрицательные и грамположительные бактерии, плесенные грибки и дрожжи. Особенно эффективно при *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, а также на *Pseudomonas aeruginosa*, которые зачастую являются источниками инфекции ран. Лечебный эффект достигается за счет их атравматичных и дренирующих свойств, а также способности поддерживать влажную раневую среду, необходимую для оптимального ранозаживления [22].

Особый интерес представляет группа лекарственных препаратов эпидермального фактора роста. Эпидермальный фактор роста (ЭФР) был первым ростовым фактором, обнаруженным еще в 1962 г. и до сих пор рассматривается как классический представитель этих биологически активных веществ. Он состоит из 53 аминокислот, соединенных тремя дисульфидными связями, имеет молекулярный вес 6 кДа. Эпидермальный фактор роста стимулирует миграцию и пролиферацию фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных и других клеток, активно участвующих в ранозаживлении, способствуя эпидермизации. Локальное применение ЭФР приводит к снижению выраженности нейтрофильного лейкоцитоза [16]. Рекombинантный эпидермальный фактор роста входит в состав мази «Эбермин» (Эбер Биотек С.А., Куба; номер регистрации П №012569/01, от 01.10.2007). Использование эпидермального фактора роста в послеоперационном периоде значительно усиливает процессы регенерации грануляционной ткани [23]. При микробиологическом исследовании отмечается существенное снижение уровней микробной обсемененности ран в ходе применения препарата (от 105-106 КОЕ/см² на 1-3 сутки от старта исследования до 103-104 КОЕ/см² к 7-8 дню). Следует отметить, что качественный анализ вегетирующей микрофлоры показал несколько более высокую активность препарата в отношении Гр (+) микроорганизмов. Применение «Эбермина» сопровождается активным формированием очагов краевой и островковой эпителизации [11]. Эффективность местного применения мази Эбермин превышает таковую у монокомпонентных кремов сульфадиазина серебра, антибактериальных мазей на водорастворимой основе [30]. Предполагается, что эффект быстрого снижения потенциальности медленных натриевых каналов эпидермального фактора роста способен, снижая возбудимость ноцицепторов, снижать альгическую компоненту при передаче в ЦНС сигналов о патологическом состоянии поврежденной ткани [17].

Предполагается, что трансформирующий фактор роста- $\beta 3$, широко представленный в эмбриональной коже, обладает способностью к восстановлению раневых дефектов без формирования рубцов. В связи с этим проводятся испытания рекombинантного трансформирующего фактора роста- $\beta 3$ для терапии рубцов у взрослых людей [20].

Инъекции кортикостероидов (дипроспан и др.) снижают синтез коллагена не только за счет угнетения деления фибробластов, но и за счет повышения концентрации коллагеназы. Кроме этого, стероиды обладают выраженным противовоспалительным действием. Гормонотерапия используется в трех направлениях: – монотерапия (для радикального лечения келоидных рубцов); – в сочетании с другими ме-

тодами (хирургической операцией, силиконовыми покрытиями и т. д.); для симптоматического лечения. Осложнения при гормонотерапии – атрофия и нарушение пигментации.

Гиалуронидаза расщепляет один из компонентов патологического внеклеточного матрикса – гиалуроновую кислоту, повышает сосудистую проницаемость, облегчает движение жидкостей в межтканевых пространствах, уменьшает отёчность тканей, уплощает рубцы, профилактирует патологическое рубцевание. Системным средством профилактики рубцов является лонгидаза, сочетающая в себе ферментные свойства гиалуронидазы и иммуномодуляторные свойства полиоксидония [18]. Влияние глюкокортикоидов выявляется на всех этапах регенерации и особенно на ее ранних стадиях и вызывает ряд общих для организма физиологических изменений. При воздействии глюкокортикоидов происходит преждевременное созревание молодой соединительной ткани, что в дальнейшем сказывается и на характере пролиферации эпителия. На сегодняшний день существует большое количество разнообразных природных и синтетических полимерных носителей для переноса донорских клеток на поврежденную поверхность, с использованием которых были созданы биопрепараты для ускоренной регенерации кожного покрова. Одним из перспективных подходов совершенствования результатов регенеративной терапии является использование гелей, позволяющих наносить клеточный продукт на раневую поверхность различного рельефа и размера. Полимер *гидроксиэтилцеллюлозы* (ГЭЦ) содержит аллогенные фибробласты в составе синтетического гелеобразующего носителя, позволяющий значительно сократить сроки эпителизации. В настоящий момент считается, что при нанесении на поврежденную поверхность аллогенные фибробласты создают временное покрытие раны, вырабатывая компоненты внеклеточного матрикса, и одновременно опосредованно через цитокиновый сигналинг обеспечивают постоянную эпителизацию, стимулируя оставшиеся фибробласты и кератиноциты пациента к делению и миграции. Гель из полимера ГЭЦ и аллогенных фибробластов может быть использован для лечения 1-2 фазы раневого процесса [21].

Особый интерес вызывает метод лечения ран мягких тканей, основанный на сочетанном применении гидроимпульсной санации и аспирационно-инъекционного введения гидролизата коллагена. Применение разработанного метода позволяет достоверно снизить бактериальную обсемененность раневой поверхности в сравнении с другими исследуемыми группами. Использование метода, основанного на сочетании гидроимпульсной санации и аспирационно-инъекционного введения гидролизата коллагена, способствует более выраженной положительной динамике морфологических и гистохимических изменений, что проявляется уменьшением отечности тканей, ускорением сроков начала образования фибрина и коллагена, эпителизации [19].

Достаточно эффективно стимулирует процессы регенерации в ране комбинация донорского тромбоконтрата и препаратов коллагена. Применение комбинации достоверно улучшает результаты регенерации кожи. Выраженное стимулирующее действие комплекса препаратов состоит из нескольких механизмов действия, направленных на формирование грануляционной ткани. Так, факторы роста, цитокины и другие биоактивные вещества тромбоцитов способствуют пролиферации клеток, ускорению роста и дифференцировке здоровых клеток-предшественников. В процесс репаративной регенерации раны вовлекаются клетки, находящиеся непосредственно в зоне повреждения, поэтому местная концентрация факторов роста играет значимую роль в регуляции их пролиферации. Коллаген, введенный в дно раны, создает переходный матрикс, который стимулирует иммунную систему, улучшает перенос факторов роста, активизирует гранулоциты, макрофаги, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток, таким образом ускоряя образование рубцовой ткани. В процессе заживления препарат коллагена подвергается биодеградации, являясь источником для формирования собственной соединительной ткани, происходит направленный рост грануляций как ответной реакции организма на скорейшее закрытие раны [26]. При сравнении различных способов, направленных на стимуляцию репаративных процессов в ране, применение комбинации концентрированной суспензии тромбоцитов и нативного нереконструированного коллагена статистически достоверно ускоряет эпителизацию раневой поверхности, эффективнее стимулирует грануляции, существенно снижает негативные ощущения в ране [41].

Выводы. Формирование рубцов кожи зависит от заживления послеоперационной раны и влияния общих и местных факторов, а снижение иммунологической реактивности организма определяет особенности формирования, течения и прогноза оперативного вмешательства [2]. Профилактика избыточного рубцевания – это прежде всего сокращение сроков реализации каждой стадии заживления раны, и начинается она уже на этапе воспаления, являясь эффективной борьбой с инфекцией. На стадии пролиферации – это своевременная кожная пластика, использование современных раневых покрытий, эффективная противовоспалительная терапия. На стадии ремоделирования – противорубцовая терапия, направленная на предупреждение избыточного синтеза коллагена и связанных с ним сосудистых расстройств [12]. С учетом особенностей функционирования внеклеточного матрикса при ранах терапевтические подходы в данном случае должны включать: локальное использование факторов роста, которые могут стимулировать заживление раны; применение компонентов внеклеточного матрикса, полученных биотехнологическим путем для закрытия раневого дефекта и восстановления архитектоники ткани в пораженной области, а также для индукции синтеза собственных факторов роста; нанесение антибактериальных препара-

тов. Многообразие клеточных элементов соединительной ткани, их функциональные различия на разных стадиях дифференцировки, сложные взаимосвязи в процессах регуляции синтетической активности представляют обширное поле для исследований с целью целенаправленной коррекции роста и формирования соединительной ткани, в том числе в репарации при раневом процессе [34]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, сохраняется необходимость в совершенствовании технологии. Более глубокое изучение каскада событий, сопровождающих заживление кожных ран позволит лучше понять процесс репаративной регенерации кожи на клеточном и молекулярном уровне, что может быть использовано для разработки методов восстановления кожного покрова.

Литература

1. Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. № 1. С. 26–37.
2. Андреев А.А., Карпухин А.Г., Фролов Р.Н., Глухов А.А. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2014. №4. С. 378–387.
3. Аралова М.В., Глухов А.А. Концентрированная суспензия тромбоцитов и коллаген в лечении трофических язв больших размеров // Вестник хирургии. 2019. № 1. С. 59–62.
4. Аралова М.В., Глухов А.А. Оценка эффективности применения комбинации концентрированной суспензии тромбоцитов и нативного нереконструированного коллагена для местного лечения трофических язв малых и средних размеров // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2016. №9. С. 275–280.
5. Архипова А.Ю., Носенко М.А., Малюченко Н.В., Зварцев Р.В. Влияние фиброиновых микроносителей на воспаление и регенерацию полнослойных ран кожи у мышей // Биохимия. 2016. №11. С. 1494–1504.
6. Барановский Ю.Г., Ильченко Ф.Н., Шаповалова Е.Ю., Артемов Ю.А. Апоптотическая и пролиферативная активность патологических рубцов // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. № 3. С. 379–383.
7. Белова О.В., Зимица И.В., Торховская Т.И., Никитина Н.А. Иммунологическая функция кожи в свете новых данных // Российский иммунологический журнал. 2015. № 2. С. 155–163.
8. Бордаков В.Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран. Минск: БГМУ, 2014. 31 с.
9. Воронцова З.А., Образцова А.Е. Восстановительные процессы и гормоны // Вестник новых медицинских технологий. 2018. №6. С. 321–328.
10. Жураковский И.П., Архипов С.А., КунцТ.А., Пустоветова М.Г. Изменения внеклеточного матрикса дермы при моделировании стафилококковой инфекции // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2014. №3. С. 53–57.
11. Зиновьев Е.В., Чичков О.В., Коваленко А.В., Коновалов С.В. Экспериментально-клиническая оценка эффективности местного лечения ожоговых ран мазью сульфадиазина серебра с эпидермальным фактором роста // Медицина XXI век. 2007. № 9. С. 48–53.
12. Карапетян Г.Э., Винник Ю.С., Гульман М.И., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Маркелова Н.М., Василена Е.С., Дябкин Е.В., Цедрик Н.И. Лечение гипотрофических рубцов // Креативная хирургия и онкология. 2012. №3. С. 44–46.
13. Ковалёва Л.Н. Современный дифференцированный подход к комплексному лечению и профилактике рубцов кожи разной этиологии // Дерматовенерология. Косметология. 2016. №1. С. 188–198.
14. Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи // Педиатр. 2015. №2. С. 85–95.
15. Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Гольцов С.В., Унгер И.Г., Акунеева Т.В. Некоторые иммунофизиологические механизмы регенерации ран в условиях применения ранозаживляющего средства «Cellgel» // Российский Иммунологический Журнал. 2016. № 3. С. 289–291.
16. Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Унгер И.Г., Акунеева Т.В. Взаимодействие иммуноцитов кожи в процессе репаративной регенерации в ране // Российский иммунологический журнал. 2017. № 2. С. 148–150.
17. Крылов К.М., Крылов П.К., Биктимиров Е.Е. Эбермин в практике лечения пострадавших ожогами // Скорая медицинская помощь. 2006. №3. С. 118–119.
18. Мухамадиева К.М., Немчанинова О.Б. Профилактика и лечение рубцов кожи с учётом иммунных показателей // Вестник Авиценны. 2011. №4. С. 85–89.
19. Лихачева А.Г., Осиков М.В., Телешева Л.Ф. Влияние локального применения эпидермального фактора роста на показатели врожденного иммунитета при экспериментальной термической травме // Современные высокие технологии. 2012. №9. С. 48–50.

20. Огнетов С.Ю., Кирьянов Н.А. Влияние эпидермального фактора роста на процессы регенерации грануляционной ткани в послеоперационной полости височной кости, полученной в ходе saniрующей операции на среднем ухе по открытому типу // Журнал научных статей “Здоровье и образование”. 2018. №1. С. 128–133.
21. Пискарева Т.Н., Секерина И.Ю. К вопросу о применении антимикробных серебросодержащих препаратов. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета, 2018. С. 93–95.
22. Плахова В.Б., Шелых Т.Н., Подзорова С.А., Кравцова В.В. Эпидермальный фактор роста моделирует потенциалочувствительность медленных натриевых каналов // Доклады академии наук. 2013. Т. 450, № 2. С. 237–239.
23. Рукша Т.Г., Аксененко М.Б., Климина Г.М., Новикова Л.В. Внеклеточный матрикс кожи: роль в развитии дерматологических заболеваний // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. №6. С. 32–39.
24. Смолянинов А.Б., Хрупина А.С., Юркевич Ю.В., Пирожков И.А. Использование полимера гидроксипропилцеллюлозы в качестве носителя для аллогенных фибробластов при лечении последствий термических ожогов // Оригинальные исследования. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2013. №4. С. 7–12.
25. Степин С.Г. Средство для лечения ожогов, инфекций и повреждений кожи. Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 69-й научной сессии сотрудников университета, 29-30 января 2014 г. Витебск: ВГМУ, 2014. С. 193–194.
26. Трулев А.С., Кудрявцев И.В., Назаров П.Г. Факторы острой фазы воспаления как модуляторы взаимодействия тучных клеток и фибробластов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. №3. С. 319–322.
27. Фаллер Дж., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. М: БИНОМ-Пресс, 2003. 272 с.
28. Филиппова О.В., Красногорский И.В., Баиндурашвили А.Г., Афоничев К.А. Функциональные и косметические результаты лечения ран: причины неудовлетворительных исходов и пути их профилактики // Детская хирургия. 2013. № 6. С. 31–35.
29. Флакс Г.А. Клинико-статистический мониторинг рубцовых гипертрофий кожи в условиях многопрофильных клиник и разработка оптимальной программы введения больных: автореферат дисс... д.м.н. Новосибирск, 2012.
30. Швецова Е.В., Роговая О.С., Ткаченко С.Б., Киселев И.В. Контрактильная способность фибробластов различного происхождения в модели живого эквивалента дермы // Известия РАН. Серия биологическая. 2008. №2. С. 169–173.
31. Шмакова Т.В., Кананыхина Е.Ю., Большакова Г.Б. Клеточные механизмы безрубцового заживления кожных ран млекопитающих // Киническая и экспериментальная морфология. 2019. Т. 8, №8. С. 5–11.
32. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Аюшинова Н.И., Каня О.В. Фибробласты и их роль в развитии соединительной ткани // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 3. С. 8–12.
33. Яглова Н.В., Яглов В.В. Биология секреции тучных клеток // Клиническая и экспериментальная морфология. 2012. №4. С. 5–10.
34. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Вып. 1. С. 113–125.
35. Aarabi S., Longaker M.T., Gurtner G.C. Hypertrophicscar formation following burns and trauma: new approaches to treatment // PLoS Med. 2007. №4. P. 234.
36. Brown N.J., Willoughby D.A. Apoptosis, necrosis, and proliferation: possible implications in the etiology of keloids // Am. J. pathology. 1996. №5. P. 441–447.
37. Marshall C.D., Hu M.S., Leavitt T., Barnes L.A. Cutaneous scarring: basic science, current treatments and future directions // Advanced in wound care. 2018. №1. P. 29–45.
38. Martin P. Wound healing aiming for perfect skin regeneration // Science. 1997. №1. P. 75–81.
39. Statis Pataridis, Adam Eckhardt, Katerina Mikulíková, Pavla Sedláková, Ivan Miksík Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS // J Sep Sci. 2008. №20. P. 83–88.
40. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis // Immunity. 2016. №1. P. 450–462.

References

1. Alekseeva NT, Nikitjuk DB, Klochkova SV. Analiticheskaja morfologija reparativnoj regeneracii v kozhe pod dejstviem razlichnyh regional'nyh faktorov [Analytical morphology of reparative regeneration in the skin under the influence of various regional factors]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2015;1:26-37. Russian.
2. Andreev AA, Karpuhin AG, Frolov RN, Gluhov AA. Primenenie gidrolizata kollagena i gidroimpul'snoj sanacii v lechenii jeksperimental'nyh gnojnyh ran [The use of collagen hydrolysate and hydroimpulsive therapy in the treatment of experimental purulent wounds].

hydroimpulse sanation in the treatment of experimental purulent wounds]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2014;4:378-87. Russian.

3. Aralova MV, Gluhov AA. Koncentrirovannaja suspenzija trombocitov i kollagen v lechenii troficheskikh jazv bol'shix razmerov [Concentrated suspension of platelets and collagen in the treatment of trophic ulcers of large sizes]. Vestnik hirurgii. 2019;1:59-62. Russian.

4. Aralova MV, Gluhov AA. Ocenka jeffektivnosti primenenija kombinacii koncentrirovan-noj suspenzii trombocitov i nativnogo nerekonstruirovannogo kollagena dlja mestnogo lechenija troficheskikh jazv malyh i srednih razmerov [Evaluation of the effectiveness of the use of a combination of concentrated suspension of platelets and native non-reconstructed collagen for the local treatment of trophic ulcers of small and medium sizes]. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2016;9:275-80. Russian.

5. Arhipova AJu, Nosenko MA, Maljuchenko NV, Zvarcev RV. Vlijanie fibroinovyh mikronositelej na vospalenie i regeneraciju polnoslojnyh ran kozhi u myshhej [Influence of fibroin microcarriers on inflammation and regeneration of full-layer skin wounds in the condyles]. Biohimija. 2016;11:1494-504. Russian.

6. Baranovskij JuG, Il'chenko FN, Shapovalova EJu, Artemov Ju. Apoptoticheskaja i proli-ferativnaja aktivnost' patologicheskikh rubcov [Apoptotic and proliferative activity of pathological scars]. Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2016;3:379-83. Russian.

7. Belova OV, Zimina IV, Torhovskaja TI, Nikitina NA. Immunologicheskaja funkcija kozhi v svete novyh dannyh [Immunological function of the skin in the light of new data]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2015;2:155-63. Russian.

8. Bordakov VN. Rana. Ranevoj process. Principy lechenija ran [Wound process. Principles of wound treatment]. Minsk: BGMU; 2014. Russian.

9. Voroncova ZA, Obrazcova AE. Vosstanovitel'nye processy i gormony [Restorative processes and hormones]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2018;6:321-8. Russian.

10. Zhurakovskij IP, Arhipov SA, KuncTA, Pustovetova MG. Izmenenija vnekletchnogo matriksa dery pri modelirovanii stafilokokkovoj infekcii [Changes in the extracellular matrix of dera in the modeling of staphylococcal infection]. Vestnik NGU. Serija: Biologija, klinicheskaja medicina 2014;3:53-7. Russian.

11. Zinov'ev EV, Chichkov OV, Kovalenko AV, Konovalov SV. Jeksperimental'no-klinicheskaja ocenka jeffektivnosti mestnogo lechenija ozhogovyh ran maz'ju sul'fadiazina serebra s jepidermal'nym faktorom rosta [Experimental and clinical evaluation of the effectiveness of local treatment of burn wounds with silver sulfadiazine ointment with epidermal growth factor]. Medicina XXI vek. 2007;9:48-53. Russian.

12. Karapetjan GJe, Vinnik JuS, Gul'man MI, Pahomova RA, Kochetova LV, Markelova NM, Vasilenja ES, Djabkin EV, Cedrik NI. Lechenie gipotroficheskikh rubcov [Treatment of hypotrophic scars]. Kreativnaja hirurgija i onkologija. 2012;3:44-6. Russian.

13. Kovaljova LN. Sovremennyj differencirovannyj pohod k kompleksnomu lecheniju i profilaktike rubcov kozhi raznoj jetiologii [Modern differentiated approach to complex treatment and prevention of skin scars of different etiologies]. Dermatovenerologija. Kosmetologija. 2016:188-98. Russian.

14. Konstantinova MV, Hajcev NV, Kravcova AA, Balashov LD. Osnovnye problemy zashivlenija ran i ispol'zovanie zamenitelej kozhi [The main problems of wound healing and the use of skin substitutes]. Pediatr. 2015;2:85-95. Russian.

15. Kostolomova EG, Suhovej JuG, Gol'cov SV, Unger IG, Akuneeca TV. Nekotorye immunnofiziologicheskie mehanizmy regeneracii ran v uslovijah primenenija ranozashivljajushhego sredstva «Cellgel» [Some immunophysiological mechanisms of wound regeneration in the conditions of application of the wound healing agent "Cellgel"]. Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal. 2016;3:289-91. Russian.

16. Kostolomova EG, Suhovej JuG, Unger IG, Akuneeva TV. Vzaimodejstvie immunocitov kozhi v processe reparativnoj regeneracii v rane [Interaction of skin immunocytes in the process of reparative regeneration in the wound]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2017;2:148-50. Russian.

17. Krylov KM, Krylov PK, Biktimirov EE. Jebermin v praktike lechenija postradavshih ozhogami [Ebermin in the practice of treating burn victims]. Skoraja medicinskaja pomoshh'. 2006;3:118-9. Russian.

18. Muhamadjeva KM, Nemchaninova OB. Profilaktika i lechenie rubcov kozhi s uchjotom immunnyh pokazatelej [Prevention and treatment of skin scars taking into account immune indicators]. Vestnik Avicenny. 2011;4:85-9. Russian.

19. Lihacheva AG, Osikov MV, Telesheva LF. Vlijanie lokal'nogo primenenija jepidermal'nogo faktora rosta na pokazateli vrozhdennoho immuniteta pri jeksperimental'noj termichekoj travme [Influence of local application of epidermal growth factor on indicators of innate immunity in experimental terminological trauma]. Sovremennye vysokie tehnologii. 2012;9:48-50. Russian.

20. Ognjetov SJu, Kir'janov NA. Vlijanie jepidermal'nogo faktora rosta na processy regeneracii granuljacionnoj tkani v posleoperacionnoj polosti visochnoj kosti, poluchenoj v hode sanirujushhej operacii na srednem uhe po otkrytomu tipu [Influence of epidermal growth factor on the processes of granulation tissue regeneration in the postoperative cavity of the temporal bone obtained during the open-type sanitizing operation on the middle ear]. Zhurnal nauchnyh statej "Zdorov'e i obrazovanie". 2018;1:128-33. Russian.

21. Piskareva TN, Sekerina IJu. K voprosu o primenenii antimikrobnih serebrosoderzhashhih preparatov [On the use of antimicrobial silver-containing drugs]. Sbornik nauchnyh trudov po materialam Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvjashhennoj 83-letiju Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta; 2018. Russian.

22. Plahova VB, Shelyh TN, Podzorova SA, Kravcova VV. Jepidermal'nyj faktor rosta modeliruet potencialochuvstvitel'nost' medlennyh natrievykh kananlov [Epidermal growth factor models the potential sensitivity of slow sodium channels]. Doklady akademii nauk. 2013;450(2):237-9. Russian.
23. Ruksha TG, Aksenenko MB, Klimina GM, Novikova LV. Vnekletochnyj matriks kozhi: rol' v razvittii dermatologicheskikh zabozevanij [Extracellular matrix of the skin: the role in the development of dermatological diseases]. Vestnik dermatologii i venerologii. 2013;6:32-9. Russian.
24. Smoljaninov AB, Hrupina AS, Jurkevich JuV, Pirozhkov IA. Ispol'zovanie polimera gidroksijetilcelljulozy v kachestve nositelja dlja allogennykh fibroblastov pri lechenii posledstvij termicheskikh ozhogov [The use of the polymer hydroxyethylcellulose as a carrier for allogeneic fibroblasts in the treatment of the consequences of thermal burns]. Original'nye issledovaniya. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. II. Mechnikova. 2013;4:7-12. Russian.
25. Stepin SG. Sredstvo dlja lechenija ozhogov, infekcij i povrezhdenij kozhi [A remedy for the treatment of burns, infections and skin injuries]. Dostizhenija fundamental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii: materialy 69-j nauch. ses. sotr. un-ta, 29-30 janv. 2014 g. Vitebsk: VGMU; 2014. Russian.
26. Trulev AS, Kudrjavcev IV, Nazarov PG. Faktory ostroj fazy vospaleniya kak moduljatory vzaimodejstviya tuchnykh kletok i fibroblastov [Factors of acute phase of inflammation as modulators of the interaction between mast cells and fibroblasts]. Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2012;3:319-22. Russian.
27. Faller Dzh, Shilds D. Molekuljarnaja biologija kletki. Rukovodstvo dlja vrachej [Molecular biology of the cell. A guide for doctors]. Moscow: BINOM-Press; 2003. Russian.
28. Filippova OV, Krasnogorskij IV, Baidurashvili AG, Afonichev KA. Funkcional'nye i kosmeticheskie rezul'taty lechenija ran: prichiny neudovletvoritel'nyh ishodov i puti ih profilaktiki [Functional and cosmetic results of treatment of wounds: causes of unsatisfactory outcomes and ways of their prevention]. Detskaja hirurgija. 2013;6:31-5. Russian.
29. Flaks GA. Kliniko-statisticheskij monitoring rubcovykh gipertrofij kozhi v uslovijah mnogoprofil'nykh klinik i razrabotka optimal'noj programmy vvedenija bol'nykh [Clinical-statistical monitoring of cicatricial hypertrophy of the skin in a multi-profile hospitals and development of an optimal program of introducing patients] [dissertation]. Novosibirsk; 2012. Russian.
30. Shvecova EV, Rogovaja OS, Tkachenko SB, Kiselev IV. Kontraktil'naja sposobnost' fib-roblastov razlichnogo proishozhdenija v modeli zhivogo jekvivalenta dermy [Contractile ability of fibroblasts of various origins in the model of the living equivalent of the dermis]. Izvestija RAN. Serija biologicheskaja. 2008;2:169-73. Russian.
31. Shmakova TV, Kananyhina EJu, Bol'shakova GB. Kletochnye mehanizmy bezrubcovogo zashivlenija kozhnykh ran mlekopitajushhih [Cellular mechanisms of non-scarring healing of mammalian skin wounds]. Kinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. 2019;8(8):5-11. Russian.
32. Shurygina IA, Shurygin MG, Ajushinova NI, Kanja OV. Fibroblasty i ih rol' v razvittii soedimitel'noj tkani [Fibroblasts and their role in the development of connective tissue]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2012;3:8-12. Russian.
33. Jaglova NV, Jaglov VV. Biologija sekrecii tuchnykh kletok [Biology of mast cell secretion]. Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. 2012;4:5-10. Russian.
34. Jarmolinskaja MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matriksnye metalloproteinazy i inhibitory: klassifikacija, mehanizm dejstvija [Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action]. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2012;1:113-25. Russian.
35. Aarabi S, Longaker MT, Gurtner GC. Hypertrophicscar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLoS Med. 2007;4:234.
36. Brown NJ, Willoughby DA. Apoptosis, necrosis, and proliferation: possible implications in the etiology of keloids. Am. J. pathology. 1996;5:441-7.
37. Marshall CD, Hu MS, Leavitt T, Barnes LA. Cutaneous scarring: basic science, current treatments and future directions. Advanced in wound care. 2018;1:29-45.
38. Martin P. Wound healing aiming for perfect skin regeneration. Science. 1997;1:75-81.
39. Statis Pataridis, Adam Eckhardt, Katerina Mikulíková, Pavla Sedláková, Ivan Miksík Identification of collagen types in tissues using HPLC-MS/MS. J Sep Sci. 2008;20:83-8.
40. Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. Immunity. 2016;1:450-62.

Библиографическая ссылка:

Образцова А.Е., Ноздреватых А.А. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-3.pdf> (дата обращения: 22.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3*

Bibliographic reference:

Obraztsova AE, Nozdrevatykh AA. Morfofunkcional'nye osobennosti reparativnogo processa pri zashivlenii kozhnykh ran s uchetom vozmozhnykh rubcovykh deformacij (obzor literatury) [Morphofunctional features of the repair process in healing of skin wounds taking into account possible scar deformations (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jan 22];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-3

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19:
МЕХАНИЗМ ВОЗДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
(обзор литературы)

Т.В. ЧЕСТНОВА, А.С. ПОДШИБЯКИНА

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

Аннотация. Актуальность проблемы. Вспышка тяжелого инфекционного заболевания *Coronavirus Disease – 2019*, вызванного действием вируса *Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus 2* стала серьезным испытанием для всего человечества, затронув как работу медицинского, фармакологического и научного сообществ, так и общественно – экономические сферы деятельности. Статистические данные декабря 2020 года свидетельствуют более чем о семидесяти двух миллионах заболевших с начала пандемии во всем мире. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года объявила, что вспышка приняла характер пандемии. Несмотря на огромные усилия, прикладываемые научными сотрудниками и медицинскими работниками, на сегодняшний день нет единого мнения о безопасности и эффективности медикаментозных средств, применяемых при лечении коронавируса. В работе приведена характеристика основных звеньев патофизиологического механизма, имеющего место при воздействии вируса на организм человека, описаны клинические маркеры процесса и механизмы передачи. **Цель исследования** – проведение на основе имеющихся данных анализа эффективности действия определенных лекарственных препаратов, которые использовались при различных схемах лечения данной болезни, описание механизма их работы. **Материалы и методы исследования.** На основе анализа данных литературных источников охарактеризованы предлагаемые различными исследовательскими группами дозы применения лекарственных средств, а также возникающие профили побочного действия и противопоказания к применению. **Результаты, их обсуждение и выводы.** Имеющиеся на сегодняшний день сведения о результатах терапии различными препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности. Акцентируется внимание на необходимость объединения усилий в мировом масштабе для успешного преодоления проблемы данной пандемии.

Ключевые слова: коронавирус, клинические маркеры, механизм действия, лекарственные препараты, эффективность действия.

MEDICATIONS FOR THE COVID-19 TREATMENT: THE MECHANISM OF ACTION
AND EFFICACY (literature review)

T.V. CHESTNOVA, A.S. PODSHIBIAKINA

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

Abstract: The relevance. The outbreak of a severe infectious disease *Coronavirus Disease-2019* caused by the virus action of the *Severe acute respiratory syndrome –related coronavirus 2* was a serious challenge for all of humanity, affecting both the work of the medical, pharmacological and scientific communities, and the socio-economic spheres of activity. December 2020 statistics show more than seventy-two million cases since the start of the pandemic worldwide. The World Health Organization announced on March 11, 2020 that the outbreak has become a pandemic. Despite the tremendous efforts of researchers and medical professionals, today there is no consensus on the safety and effectiveness of medicines in the treatment of coronavirus. The paper describes the characteristics of the main links of the pathophysiological mechanism in the effect of the virus on the human body, describes the clinical markers of the process and the mechanisms of transmission. **The research purpose** is to analyze the effectiveness of the action of certain drugs in various treatment regimens for this disease, based on the available data, and to describe the effects of this mechanism. **Research materials and methods:** based on the analysis of literature data, the dosage of drugs proposed by various research groups, as well as the emerging profiles of side effects and contraindications to use are characterized. **Results and its discussion, conclusions:** the data available to date on the therapy results with various drugs do not allow us to draw a clear conclusion about their effectiveness or ineffectiveness. Special attention is paid to the necessity to unite efforts across the global to overcome the problem of this pandemic successfully.

Keywords: coronavirus, clinical markers, mechanism of action, medications, actions effectiveness.

Проблема пандемии инфекционного заболевания *Coronavirus Disease – 2019 (COVID –19)*, с которой человечество столкнулось в 2020 году, вызвана коронавирусом *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. SARS-CoV-2 – несегментированный РНК-вирус, который связывается с рецепторами *ангиотензинпревращающего фермента 2-ого типа* (АПФ2), локализующихся на альвеолярных клетках 2 типа и эпителиальных клетках кишечника. Основу патофизиологических механизмов составляет диффузное повреждение альвеол (в том числе гиалиновых мембран). Действие вируса выражается не в избыточной воспалительной реакции, а в прямом цитопатическом действии, о чем свидетельствует непосредственный вирусный цитопатический эффект с поражением пневмоцитов. SARS-CoV-2 приводит к активации моноцитов, макрофагов и дендритных клеток. Позже высвобождение *интерлейкина-6 (IL-6)* запускает каскад амплификации, приводящий к цис-передаче сигналов с дифференцировкой T-лимфоцитов в Th-17 (кроме других лимфоцитарных изменений), а также к транс-передаче сигналов в других типах клеток, например, эндотелиальных. Связанное с этим увеличение выработки системных цитокинов усугубляет патофизиологию тяжелого течения COVID –19, включая гипотензию и острый респираторный дистресс-синдром [6, 8, 14]. Повреждение эндотелия, вызванное специфическим действием вируса и цитокиновым штормом (SARS-CoV-2 – ассоциированный эндотелиит) лежит в основе характерной для COVID-19 микроангиопатии, чаще легких, реже – миокарда, головного мозга и других органов. Клиническими маркерами этого процесса является повышение С-реактивного белка и ферритина, которые, вероятно, ассоциированы с тяжестью заболевания и смертностью. Передача коронавируса COVID –19 может происходить как от больного человека с явными симптомами, так и в бессимптомный период протекания заболевания. Механизмы передачи: воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактно-бытовой [4, 20].

На сегодняшний момент предполагается, что основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, желудка, кишечника и эндотелия сосудов [4, 8]. Первоначально вирус SARS-CoV-2 связывается при помощи поверхностных шипиков, организованных *spike protein*, S-белком, с протеином АПФ2, расположенном на клеточной мембране макроорганизма, затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают целевые органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа [1, 2].

Протеин АПФ2 – цинк-зависимая пептидаза, фермент ренин-ангиотензиновой системы, играющий важную роль в регуляции артериального давления. Ген АПФ2 человека был картирован на X-хромосоме. Протеин АПФ2 является трансмембранным гликопротеином I типа, молекула которого содержит два домена: каталитический внеклеточный N-терминальный пептидазный (*peptidase domain – PD*) и трансмембранный C – терминальный домены [1, 7, 10].

Альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии АПФ2, что позволяет объяснить причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. Эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой, ротовой полостей и особенно языка также высоко экспрессируют АПФ2. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг и иммунные клетки являются АПФ2-негативными [1, 9, 11]. Для лиц мужского пола характерен более высокий уровень экспрессии протеина АПФ2 в активированных эндотелиальных клетках, чем у лиц женского пола [1, 21]. Предполагается также, что вторым вероятным рецептором COVID –19 является *глутамиламинопептидаза (glutamyl aminopeptidase – ENPEP)* [12, 13].

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса. Медикаментозное противодействие процессу связывания S-белка с мембраноассоциированным АПФ2 является одним из терапевтических направлений, препятствующих инфицированию человека вирусом SARS-CoV-2 [1].

В соответствии с клиническим опытом лечения атипичной пневмонии, ближневосточного респираторного синдрома выделяют несколько этиотропных препаратов, которые рекомендовано применять комбинированно: гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, препараты интерферонов другие [3].

Гидроксихлорохин

Установлено, что препарат гидроксихлорохин, препятствуя гликозилированию клеточных рецепторов, блокирует взаимодействие S-протеина вируса SARS-CoV-2 с протеином АПФ2. Гидроксихлорохин в основном используется для лечения малярии, системной красной волчанки или ревматоидного артрита. Препарат обладает противовирусной активностью *in vitro*, а также противовоспалительной активностью, стандартным профилем побочных эффектов. Препарат вызывает нарушение закисления эндосом, препятствуя распространению вируса внутри клеток, а также обладает иммуносупрессивной активностью. Яо Х. с коллегами обнаружили, что гидроксихлорохин активен в ингибировании COVID –19 на клеточных линиях, полумаксимальная эффективная концентрация

составляет 0,7 мкМ. Рекомендованный ими режим: 400 мг 2 раза в день в первый день, далее по 200 мг 2 раза в день в следующие четыре дня [8, 24].

В то же время, исследования в США, Бразилии и Канаде показали, что даже раннее начало лечения гидроксихлорохином при легких симптомах *COVID-19* не показало значительных результатов в сравнении со стандартами лечения [15].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) прекратила научные изыскания лечения гидроксихлорохином, так как его применение не приводит к сокращению смертности среди госпитализированных пациентов с *COVID-19* по сравнению со стандартом оказания помощи, хотя результаты зарубежных и российских исследований указывают на эффективность применения гидроксихлорохина в низких дозах (в меньшей степени ассоциированных с нарушениями сердечного ритма) у пациентов с легкой и среднетяжелой формой *COVID-19* в течение первых 3-5 дней заболевания [4].

Гидроксихлорохин рекомендован пациентам с гипоксемией (по рекомендации *Brigham and Women's Hospital*, США). Противопоказаниями при его использовании являются эпилепсия (препарат повышает судорожную готовность), порфирия, миастения, патология сетчатки. Осложнения применения данного препарата включают желудочковую тахикардию типа «пируэт», икардиомиопатию, костномозговую дисфункцию (тромбоцитопения, лейкопения), гипогликемию, особенно у пациентов с диабетом.

Ремдесивир

Эффективным противовирусным препаратом может стать ремдесивир, о чем свидетельствуют исследования его активности в отношении вируса, возбудителя ближневосточного респираторного синдрома *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS – CoV) in vitro* и на животных моделях. Ремдесивир – аденозиновое нуклеотидное пролекарство, метаболизируется с образованием нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога *аденозинтрифосфата* (АТФ) и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующиеся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса *SARS-CoV-2*, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК. Препарат доступен только на условиях благотворительно-испытательного использования или в ходе клинических исследований, коммерчески недоступен. Критерии исключения при его применении включают полиорганную недостаточность, потребность в вазопрессорах, клиренс креатинина <30 мл/мин, превышение трансаминаз более, чем в пять раз от верхней границы нормы, или сопутствующее использование других экспериментальных противовирусных препаратов [8].

Лопинавир/ритонавир

Лопинавир является ингибитором протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) ВИЧ –1 и ВИЧ – 2. Ингибирование ВИЧ протеазы препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида *group - specific antigens – polymerase (gag-pol)*, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир применяется как бустер для усиления эффекта лопинавира. Существует информация, что данный препарат может быть неэффективным и не должен применяться вне клинических испытаний [17, 19].

Осельтамивир и другие ингибиторы нейраминидазы

Осельтамивир – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа *A* и *B*, фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в неинфицированные клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме. Ингибиторы нейраминидазы не работают в отношении *COVID –19* [1]. Начальная эмпирическая терапия ингибиторами нейраминидазы может быть целесообразна у критически больных пациентов в сезон циркуляции вируса гриппа, если существуют подозрения на пневмонию, вызванную таковым [8].

Аскорбиновая кислота

Поддерживает коллоидное состояние межклеточного вещества и нормальную проницаемость капилляров, активирует синтез антител *C3* – компонента комплемента, интерферона. Тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина, угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления. В мультицентровом испытании, проведенном Университетом Содружества Вирджинии, аскорбиновая кислота снижала смертность. Однако интерпретация этого испытания остается крайне спорной из – за почти неразрешимых проблем, связанных с ошибкой выжившего. Очень ограниченные данные, полученные в исследованиях на животных моделях, показывают, что аскорбиновая кислота может быть полезна в терапии коронавируса. Рекомендуется введение умеренной дозы витамина *C* внутривенно (например, 1,5 грамма аскорбиновой кислоты в/в № 6 + 200 мг тиамин в/в № 12). Такая доза выглядит безопасной. Однако качественных данных в отношении применения аскорбиновой кислоты у пациентов с вирусной пневмонией недостаточно [22].

Стероидные гормоны

Кортикостероиды обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, ингибируя иммунореактивность и процессы элиминации патогенов. При взаимодействии с цитоплазматическими рецепторами образуют комплекс, проникающий в ядро клетки и стимулирующий синтез матричной РНК, индуцирующей образование белков (в частности, липокортина), опосредующих клеточные эффекты. Липокортин угнетает фосфолипазу А₂, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и подавляет синтез эндоперекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления.

ВОЗ 02 сентября 2020 года представила рекомендации применения кортикостероидов при лечении COVID-19: пациентам в тяжелом и критическом состоянии рекомендованы дексаметазон 6 мг перорально или внутривенно (ежедневно), либо гидрокортизон 50 мг внутривенно (каждые 8 часов) в течение 7-10 дней. При этом предлагается не использовать кортикостероиды у пациентов с COVID-19, состояние которых не оценивается как тяжелое. Такая терапия может увеличить риск смерти, считают специалисты ВОЗ. При этом пациенты с другими хроническими состояниями могут продолжить прием данных препаратов [23].

В ретроспективном одноцентровом исследовании, включавшем 201 пациента с пневмонией COVID-19, среди пациентов с ОРДС использование метилпреднизолона коррелировало со снижением смертности. Возможно, целесообразно использовать низкие дозы кортикостероидов у пациентов с ОРДС и повышенными воспалительными маркерами (например, С – реактивный белок) [4].

В схемах лечения, используемых в Китае, применялся преимущественно метилпреднизолон 40-80 мг в/а ежедневно курсом от 3 до 6 дней. Эквивалентные дозы дексаметазона (7-15 мг в день), способствуют меньшей задержке жидкости, так как дексаметазон обладает меньшей минералкортикоидной активностью [8].

Системные кортикостероиды снижают 28-дневную смертность у пациентов с критическими COVID-19 и потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, при этом вред, в сравнении со снижением смертности при тяжелых формах, незначителен [18].

Тоцилизумаб

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с рецептором IL-6 и блокирует его функционирование. Тоцилизумаб, в основном, используется для лечения ревматоидного артрита. Можно предполагать, что данный препарат будет полезен пациентам с COVID-19, у которых развивается цитокиновый шторм, сопровождающийся повышением уровня IL-6, основного провоспалительного цитокина. Терапию тоцилизумабом в сочетании с кортикостероидами рекомендуется начинать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. Показаниями для его назначения являются сочетание данных компьютерной томографии (объем поражения легочной паренхимы – более 50%, КТ 3,4) с двумя или более следующими признаками: снижение концентрации кислорода, рост уровня С-реактивного белка в три раза на 8-14 дни заболевания, лихорадка >38 °С в течение пяти дней, число лейкоцитов <3,0*10⁹/л; абсолютное число лимфоцитов <1*10⁹/л, уровень ферритина крови >500 нг/мл. [4].

Тоцилизумаб был использован в Италии и Китае [8, 24]:

– 21 пациент с гипоксемией получал терапию тоцилизумабом 400 мг в виде внутривенной инфузии (большинство пациентов получили одну дозу, но трое получили две дозы). У пациентов отмечалось клиническое улучшение с быстрым сокращением воспалительных маркеров. Нежелательных эффектов не было зарегистрировано.

Чаще всего используемая доза данного препарата составляет 400 мг. При недостаточном ответе на первую дозу введение можно повторить через 12 часов. Общая доза не должна превышать 800 мг. Нежелательными эффектами использования тоцилизумаба являются:

- повышение *аланинаминотрансферазы* (АЛТ), *аспартатаминотрансферазы* (АСТ),
- реакция на инфузию (примерно у 10 % пациентов) вплоть до анафилаксии,
- спонтанная желудочно-кишечная перфорация и высокий риск развития оппортунистических инфекций, например, туберкулеза или инвазивных грибковых инфекций.

Симптомы, которые могут повлиять на выбор тоцилизумаба включают:

- ОРДС, особенно прогрессирующий;
- прогрессирующее повышение маркеров воспаления, таких, как С – реактивный белок, ферритин.

Отсутствие заметного повышения ферритина свидетельствует против развития цитокинового шторма;

- повышение потребности в вазопрессорах, шок;
- сокращение двух клеточных линий («бицитопения» – как варианты: тромбоцитопения и лейкопения, тромбоцитопения и анемия);
- стойкая лихорадка, устойчивая к антипиретикам;
- клиническое ухудшение, несмотря на проводимое комплексное лечение, необъяснимое другими событиями, такими, как внутрибольничная бактериальная инфекция.

Силтуксимаб

Альтернативный препарат со схожими клиническими эффектами, анти-IL-6 моноклональное антитело. Силтуксимаб препятствует опосредованному IL-6 росту В-лимфоцитов и плазматических клеток, секреции фактора роста эндотелия сосудов и аутоиммунным явлениям. Используется в дозе 11 мг/кг в/в № 1 [16].

Общие нежелательные эффекты:

- отек (>26 %),
- респираторные инфекции,
- кожная сыпь (28 %),
- тромбоцитопения (8 %),
- гипотензия (4 %) [8].

Рекомбинантный интерферон альфа - 2b (ИФН-α2b)

Рекомбинантный ИФН-α2b для интраназального введения является иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным препаратом. Механизм действия основан на взаимодействии со специфическими мембранными рецепторами и индукцией синтеза РНК и, как результат, белков, препятствующих репродукции вируса или его высвобождению. Обладает иммуномодулирующей активностью, которая связана с активацией фагоцитоза, стимуляцией образования антител и лимфокинов. Обычно препарат используется в дозе 3000 МЕ интраназально 5 раз в сутки в течение 5 дней [4].

Витамин D

Витамин D усиливает клеточный иммунитет посредством индукции антимикробных пептидов, кателицидина и дефензинов, является модулятором гуморального иммунитета. Витамин – гормон D кальцитриол супрессирует выработку интерлейкина-2 и интерферона-γ Т-хелперами 1–го типа и стимулирует продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, опосредованно усиливающих супрессию Т-хелперов 1-го типа, а также способствует индукции Т-регуляторных клеток, ингибиторов воспаления. Витамин D приводит к усилению экспрессии глутатионредуктазы и модифицированной субъединицы глутамат – цистеин лигазы, ассоциированных с антиоксидантной функцией. Считается, что повышение продукции глутатиона позволяет ограничить использование аскорбиновой кислоты (витамин С), обладающей антимикробной активностью и предложенной ранее для профилактики и лечения ОРВИ, включая COVID-19.

На сегодняшний день говорить о роли витамина D в патогенезе COVID-19 можно только на основе данных в отношении других вирусных инфекций, опубликованных ранее, так как наряду с представленными сведениями имеются и данные, свидетельствующих об отсутствии снижения заболеваемости на фоне данным препаратом [5, 22].

Фавипиравир – синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. Эффективно ингибирует SARS-CoV-2 в культуре клеток. В Китае в январе 2020 г. было проведено открытое нерандомизированное исследование эффективности фавипиравира при лечении COVID-19 в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир. Улучшение по данным компьютерной томографии через 14 дней после окончания исследуемой терапии зафиксировано у 91,4% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,2% пациентов в контрольной группе, причем нежелательные реакции в группе фавипиравира наблюдались в пять раз реже. В Российской Федерации клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата фавипиравир с участием 168 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 (в соотношении амбулаторных и стационарных пациентов 4:1). Клиническое улучшение на седьмой день терапии в группе пациентов, получавших фавипиравир, было почти в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения. На основании данных исследований разрешено применение препарата как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 9), а также сведениям, полученным из обозреваемых источников, можно выделить несколько препаратов, наиболее эффективных при лечении COVID-19 на данный момент. Это фавипиравир, ремдесивир, гидроксихлорохин, кортикостероиды, интерферон-альфа. К сожалению, имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, поэтому их применение возможно только решению врачебной комиссии в установленном порядке [4].

Глобальное распространение COVID-19 является серьезной угрозой как общественному здравоохранению, так и мировой экономике. Несмотря на накопленный опыт диагностики и наличия спектра подходов к лечению данной инфекции, мировое сообщество обеспокоено отсутствием специфических лекарственных средств и высоким уровнем летальности. Тот факт, что для решения данной проблемы необходимо объединение сил всего медицинского сообщества является очевидным.

Литература

1. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // Здоровье ребенка. 2020. Т. 15, № 2. С. 133–144.
2. Атомная структура оболочки нового коронавируса объяснила его исключительную заразность. URL: <https://nauka.tass.ru/nauka/7777131> (дата обращения: 28.09.2020).
3. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. № 9 (2). С. 6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
4. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (дата обращения 04.12.2020).
5. Каронова Т.Л., Васькова М.А., Гусев Д.А., Головатюк К.А., Гринева Е.Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. С. 295–303.
6. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций / Шкарин В.В., Ковалишина О.В., Чанышева Р.Ф., Сергеева А.В. [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т.17, № 4. С. 4–12.
7. 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.
8. На передовой: рекомендации EMCrit по ведению пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии: пер. с англ. Е. Головиной. М., 2020.
9. Новый коронавирус, вызывающий заболевание человека / Стовба Л.Ф., Лебедев В.Н., Петров А.А., Ручко В.М., Кулиш В.С. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 2. С. 68–74.
10. Пискунов А.В., Туркова М.В., Артюхова Е.Е. Подтвержденные случаи выявления рота-, коронавирусной инфекции за 2016-2017 гг. в РФ // Аграрник. 2018. № 2. С. 26–28.
11. Разработка набора реагентов для полимеразной цепной реакции для выявления коронавируса, вызывающего ближневосточный респираторный синдром / Болдырев А.Н., Боднев С.А., Соколов С.Н., Микрюкова Т.П., Солодкий В.В., Терновой В.А., Туманов Ю.В., Пьянков О.В. [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2014. № 25. С. 88–90.
12. Сукач М.Н. Новая коронавирусная инфекция // Клиническая инфектология и паразитология. 2013. № 1. С. 133–134.
13. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 1. С. 119–124. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610.
14. Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Исследование филогенетических изменений коронавируса с 2007 по 2020 год (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 19–25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16635.
15. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 // The New England Journal of Medicine. 2020. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014> (дата обращения 09.12.2020).
16. Gritti G., Raimondi F. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v1.full.pdf> (дата обращения 11.12.2020). DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.
17. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status // Mil Med Res. 2020. №7(1). P. 11. DOI:10.1186/s40779-020-00240-0.
18. Jin Y., Yang H., Ji W. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 // Viruses. 2020. №12(4). P. 372. DOI: 10.3390/v12040372.
19. Li Y., Xie Z., Lin W., Zhang F., Deng X, Li L. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.
20. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. №46. P. 846–848.
21. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence // J Med Virol. 2020. №10. P. 72–74. DOI:10.1002/jmv.25722.
22. Wimalawansa S.J. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: what we can do to minimize risks // Eur J Biomed Pharm Sci. 2020. №7. P. 432–438.
23. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2020. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125> (дата обращения 11.12.2020).

24. Yao X. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // Clin Infect Dis. 2020. №28. P. 732–739. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.

References

1. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Patogenez COVID-19 [Pathogenesis of COVID-19]. Zdorov'e rebenka. 2020;15(2):133-44. Russian.
2. Atomnaja struktura obolochki novogo koronavirusa objasnila ego iskljuchitel'nuju zaraznost' [The atomic structure of the shell of the new coronavirus explained its exceptional contagiousness]. Russian. Available from: <https://nauka.tass.ru/nauka/7777131>.
3. Bazdyrev ED. Koronavirusnaja infekcija – aktual'naja problema XXI veka [Coronavirus infection-an actual problem of the XXI century]. Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij. 2020(2):6-16. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16. Russian.
4. Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Interim guidelines prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Versija 9 (26.10.2020). Russian. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
5. Karonova TL, Vashukova MA, Gusev DA, Golovatjuk KA, Grineva EN. Vitamin D kak faktor povysenija immuniteta i snizhenija riska razvitija ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i COVID 19 [Vitamin D as a factor of increasing immunity and reducing the risk of acute respiratory viral infections and COVID 19]. Arterial'naja gipertenzija. 2020;26(3):295-303. Russian.
6. Shkarin VV, Kovalishina OV, Chanyшева RF, Sergeeva AV, et al. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti novyh polijetiologichnyh virusnyh infekcij [Clinical and epidemiological features of new polyetiological viral infections]. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2018;17(4):4-12. Russian.
7. L'vov DK, Kolobuhina LV, Derjabin PG. Koronavirusnaja infekcija [Coronavirus infection. Severe acute respiratory syndrome]. Tjazhelyj ostryj respiratornyj sindrom. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2015;4:35-42. Russian.
8. Na peredovoj: rekomendacii EMCrit po vedeniju pacientov s COVID-19 v otdelenijah intensivnoj terapii [At the forefront: EMCrit recommendations for the management of patients with COVID-19 in intensive care units]: per. s angl. E. Golovinoj. Moscow; 2020. Russian.
9. Stovba LF, Lebedev VN, Petrov AA, Ruchko VM, Kulish VS, et al. Novyj koronavirus, vyzyvajushhij zabolevanie cheloveka [New coronavirus that causes human disease]. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2015;2:68-74. Russian.
10. Piskunov AV, Turkova MV, Artjuhova EE. Podtverzhdennye sluchai vyjavlenija rota-, koronavirusnoj infekcii za 2016-2017 gg. v RF [Confirmed cases of detection of rotavirus and coronavirus infection for 2016-2017 in the Russian Federation]. Agrarnik. 2018;2:26-8. Russian.
11. Boldyrev AN, Bodnev SA, Sokolov SN, Mikrjukova TP, Solodkij VV, Ternovoj VA, Tumanov JuV, P'jankov OV, et al. Razrabotka nabora reagentov dlja polimeraznoj cepnoj reakcii dlja vyjavlenija koronavirusa, vyzyvajushhego blizhnevostochnyj respiratornyj sindrom [Development of a set of reagents for polymerase chain reaction to detect coronavirus causing Middle East respiratory syndrome]. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2014;25:88-90. Russian.
12. Sukach MN. Novaja koronavirusnaja infekcija [New coronavirus infection]. Klinicheskaja infektologija i parazitologija. 2013;1:133-4. Russian.
13. Hadarcev AA. Biofizicheskie aspekty upravlenija zhiznedejatel'nost'ju koronavirusov (obzor literatury) [Biophysical aspects of coronavirus life management (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(1):119-24. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16610. Russian.
14. Chestnova TV, Podshibjakina AS. Issledovanie filogeneticheskix izmenenij koronavirusa s 2007 po 2020 god (obzor literatury) [Study of phylogenetic changes in coronavirus from 2007 to 2020 (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(2):19-25. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16635. Russian.
15. Cavalcanti AV, Zampieri FG, Rosa RG. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014>.
16. Gritti G, Raimondi F. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561.full.pdf>. DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.
17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. DOI:10.1186/s40779-020-00240-0.

18. Jin Y, Yang H, Ji W. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. DOI: 10.3390/v12040372.
19. Li Y, Xie Z, Lin W, Zhang F, Deng X, Li L. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial; 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>.
20. Ruan Q, Yang K, Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-8.
21. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;10:72-4. DOI:10.1002/jmv.25722.
22. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus – COVID 19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020;7:432-8.
23. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>.
24. Yao X. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;28:732-9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.

Библиографическая ссылка:

Честнова Т.В., Подшибякина А.С. Препараты, применяемые при лечении COVID-19: механизм воздействия и эффективность (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-4.pdf> (дата обращения: 25.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-4*

Bibliographic reference:

Chestnova TV, Podshibiakina AS. Preparaty, primenjaemye pri lechenii COVID-19: mehanizm vozdejstvija i jeffektivnost' (obzor literatury) [Medications for the COVID-19 treatment: the mechanism of action and efficacy (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jan 25];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ И ТОПОГРАФИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ КИШЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

С.В. КЛОЧКОВА*, З.А. ВОРОНЦОВА**, Н.Т. АЛЕКСЕЕВА**, Н.Н. ЧУЧКОВА***, В.М. ЧУЧКОВ***,
Д.Б. НИКИТЮК****

*Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

**ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Росздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 344036, Россия

***ФГБОУ ВО Удмуртский государственный университет, Ижевск, Удмуртская республика,
ул. Университетская, д. 1, г. Ижевск, 426034, Россия

****ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Устьинский проезд, д. 2/14, г. Москва, 109240, Россия

Аннотация. Актуальность. Представленная в работе методология, сочетающая макро и микроскопический анализ толстой кишки и характеризующаяся определенной диагностической специфичностью, позволит более точно классифицировать изменения и симптоматику функциональных нарушений в кишке, определяя целенаправленность морфо-клинических исследований кишечных желез на протяжении всех отделов органа. Информативность сведений об изменениях топографо-морфометрических показателей кишечных крипт в динамике постнатального онтогенеза недостаточна. Эти данные имеют не только общетеоретическое, но и практическое значение. **Цель работы** – исследование плотности расположения кишечных желез и их секрета в разных участках слизистых оболочек слепой и ободочной кишок у людей различных возрастных групп в условиях относительной нормы. **Материалы и методы исследования.** Кишечные крипты были исследованы методом макро и микроскопии на тотальных и гистологических микропрепаратах слепой и ободочной кишок. Исследуемый материал был получен у 30-ти человек обоих полов в диапазоне трех возрастных групп: 20-29; 50-59 и 90-99 лет по 10 наблюдений в каждой. Число крипт было определено при их подсчете на площади 1 мм² слизистой оболочки отделов толстой кишки в областях ее свободной, сальниковой и брыжеечной мышечных лент, а также между лентами для выявления топографических особенностей. Был проведен анализ плотности распределения гликопротеинов, формирующих муциновый барьер на поверхности слизистой оболочки. **Результаты исследования** показали, что в зонах активной моторики с возрастанием механического контакта покровного эпителия с кишечным содержимым функционально обосновывается топографическое увеличение плотности кишечных желез – крипт, что имеет приспособительный эффект, поскольку их муциновый гель – секрет бокаловидных клеток способствует эвакуации содержимого и защите покровного эпителия. Плотность расположения крипт снижалась с возрастом, что особенно очевидно при сопоставлении этого показателя у людей в возрасте 20-29 и 90-99 лет. Выявленные морфологические изменения могут свидетельствовать как об общей возрастной инволюции стенки толстой кишки, так и ее железистого аппарата в частности. **Заключение.** Динамичность изменений исследуемых критериев слизистой оболочки находилась в зависимости от отделов толстой кишки и возраста.

Ключевые слова: толстая кишка, кишечные железы, бокаловидные клетки, муциновый барьер

MACRO- AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF AGE AND TOPOGRAPHIC FEATURES
OF ADULT INTESTINAL GLANDS

S.V. KLOCHKOVA*, Z.A. VORONTSOVA**, N.T. ALEKSEEVA**, N.N. CHUCHKOVA***,
V.M. CHUCHKOV**, D.B. NIKITYUK****

*Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maclay Str., 6, Moscow, 117198, Russia

**Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of Roszdrav of Russia, Studenckaya Str., 10,
Voronezh, 344036, Russia

***Udmurt State University, Universitetskaya Str., 1, Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia

****Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Ustinsky proezd, 2/14, Moscow, 109240, Russia

Abstract. The relevance. The methodology presented in the paper combines macro and microscopic analysis of the colon. It is characterized by a certain diagnostic specificity, makes it possible to more accurately classify changes and symptoms of functional disorders in the intestine, determining the focus of morpho-clinical studies of the intestinal glands throughout all parts of the organ. The informative value of information about changes in the topographic and morphometric parameters of intestinal crypts in the dynamics of postnatal ontogenesis is insufficient. These data have not only general theoretical, but also practical significance. **The research purpose** was to study the density of the location of intestinal crypts of different regions of the mucous membranes of the blind and colon in people of different age groups under conditions of relative norm. **Material and**

methods. Intestinal crypts were examined by macro- and microscopy on total and histological micro-preparations of the blind and colon. The study material was obtained from 30 people of both sexes. The patients were divided into three age groups: 20-29; 50-59 and 90-99 years of 10 observations each. The number of crypts was determined by counting them on the area of 1 mm² of the mucous membrane of the colon in the areas of its free, oilstick and mesenteric muscle ribbons, as well as between ribbons to detect topographic features. An analysis of the distribution density of glycoproteins forming the mucin barrier on the mucosal surface was performed. **The results of the study** showed that in the zones of active motility, the mechanical contact of the cover epithelium with the intestinal contents increased and the topographic increase in the density of the intestinal glands - crypts is functionally justified, which has an adaptive effect, since their mucin gel - the secret of glass-shaped cells contributed to the evacuation of the contents and the protection of the cover epithelium. The density of crypts decreased with age, which is especially obvious when comparing this indicator in people aged 20-29 and 90-99 years. The identified morphological changes can indicate both the general age involution of the colon wall and its glandular apparatus in particular. **Conclusion.** The dynamic change of the examined mucosal criteria is dependent on the colon and age.

Keywords: colon, intestinal glands, goblet cells, mucin barrier

Актуальность. Диагностическая специфичность строения толстой кишки определяется гистологической картиной макроскопических композиций, позволяющих идентифицировать ее отделы. Имеющаяся, в частности, информация, даже в изданиях монографического плана [6], неполная, и недостаточная. Фактически нет материалов об особенностях кишечных крипт разных участков слизистой оболочки отделов толстой кишки [2]. Не достаточно информативны сведения об изменениях макро и микроскопических морфометрических показателей кишечных желез отделов толстой кишки [3, 4]. Эти данные имеют не только общетеоретическое, но и практическое значение.

Цель работы – исследование плотности расположения кишечных желез и их секрета в разных участках слизистых оболочек слепой и ободочной кишок у людей различных возрастных групп в условиях относительной нормы.

Материалы и методы исследования. Кишечные крипты, определяющие рельеф слизистой оболочки толстой кишки, и одновременно являясь железами, можно считать диагностическим критерием ее отделов. Они были исследованы методом макро и микроскопии на тотальных и гистологических микропрепаратах слепой и ободочной кишок, с предварительной селективной окраской метиленовым синим и гематоксилином-эозином соответственно. Фактический материал для исследования был получен от 30-ти человек обоих полов в диапазоне трех возрастных групп: 20-29; 50-59 и 90-99 лет по 10 наблюдений в каждой с отсутствием патологических изменений. Число кишечных крипт было определено при их подсчете на площади 1 мм² слизистой оболочки отделов толстой кишки в областях ее свободной, сальниковой и брыжеечной мышечных лент по 10 измерений для каждой, а также между лентами для выявления топографических особенностей [1]. *Image*-анализ позволил выявить плотность распределения муцинового геля в отделах толстой кишки при окраске микропрепаратов альциановым синим. Морфометрический анализ микропрепаратов проводили с использованием аппаратно-программного комплекса на основе исследовательского микроскопа *ZEISS Imager. A2 – Germany*.

Результаты и их обсуждение. Морфометрический анализ показал (табл.), что в динамике возраста, плотность распределения кишечных желез на протяжении слепой и ободочной кишок в зонах свободной, сальниковой и брыжеечной лент достоверно изменялась. В зонах расположения каждой из мышечных лент плотность распределения крипт была незначительно выше, чем между мышечными лентами. В стенке слепой кишки рассматриваемый параметр в зонах мышечных лент был больше, чем между ними: в возрасте 20-29 лет – в 1,2 раза ($p < 0,05$); 50-59 лет – в 1,1-1,2 раза ($p < 0,05$) и 90-99 лет – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Плотность локализации кишечных желез в зонах мышечных лент восходящей ободочной кишки, больше чем между лентами, у людей в возрасте 20-29 лет в 1,3 раза ($p < 0,05$); 50-59 лет – в 1,2 раза ($p < 0,05$) и 90-99 лет – лишь в 1,1 раза ($p > 0,05$). Этот показатель в области мышечных лент поперечной ободочной кишки, по сравнению с зоной кишечной стеки между лентами, в 20-29 лет больше в 1,2 раза ($p < 0,05$); в 50-59 лет – в 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 90-99 лет – в 1,4 раза ($p < 0,05$). Плотность расположения желез в зонах лент сигмовидной ободочной кишки, по сравнению с кишечной стенкой между лентами, в возрасте 20-29 лет больше в 1,2 раза ($p < 0,05$), в 50-59 и 90-99 лет – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Минимальное и максимальное индивидуальные значения плотности распределения кишечных крипт, независимо от возраста и отдела ободочной кишки, всегда больше, чем в участках кишечной стенки между лентами (табл.). Преобладание гладкомышечной ткани в зонах лент способствовало некоторому «стягиванию» слизистой оболочки и уплотнению крипт этих участков. Кроме того, ленты ободочной кишки, содержащие более высокие их количество, по сравнению с соседними участками стенки, определялось количеством интрамуральных вегетативных ганглиев, рассматриваемых как зона активной моторики. Возможно, поэтому в этих областях возрастает механический контакт покровного эпителия с кишечным содержимым и функционально обосновывается топографическое увеличение плотности кишечных желез, что имеет приспособительный эффект, поскольку их муциновый гель – секрет бокаловидных клеток способствует эвакуации содержимого и защите покровного эпителия.

Показатели плотности распределения крипт слизистых оболочек отделов толстой кишки на площади в 1 мм², ($x \pm Sx$: min-max)

Отделы толстой кишки и область стенок	Возраст (лет)		
	20-29	50-59	90-99
Топографическая плотность крипт			
Слепая кишка			
- I	83,0 \pm 1,4 76-89	77,8 \pm 1,6 68-83	54,2 \pm 1,4 47-60
- II	81,5 \pm 1,5 77-91	78,3 \pm 1,3 69-81	55,3 \pm 1,6 48-63
- III	82,4 \pm 1,6 75-90	79,0 \pm 1,5 68-82	56,1 \pm 1,5 47-61
- IV	67,1 \pm 1,4 61-74	68,1 \pm 1,1 63-73	41,3 \pm 1,1 35-45
Восходящая ободочная кишка			
- I	81,6 \pm 1,6 74-89	78,3 \pm 1,4 69-82	51,1 \pm 0,9 46-54
- II	80,7 \pm 1,5 75-89	78,5 \pm 1,5 69-83	50,0 \pm 0,9 46-54
- III	81,6 \pm 1,4 76-89	76,1 \pm 1,3 69-81	51,2 \pm 1,0 47-56
- IV	65,2 \pm 1,2 59-70	64,1 \pm 1,3 59-71	47,3 \pm 0,9 34-44
Поперечная ободочная кишка			
- I	75,4 \pm 1,4 68-81	72,3 \pm 1,4 63-76	49,0 \pm 1,3 42-54
- II	74,9 \pm 1,4 67-80	75,8 \pm 1,3 62-74	50,0 \pm 1,5 41-55
- III	75,1 \pm 1,2 68-79	72,9 \pm 1,3 65-77	49,5 \pm 1,5 40-54
- IV	62,2 \pm 0,9 58-64	60,3 \pm 0,9 56-64	36,3 \pm 1,0 31-40
Сигмовидная ободочная кишка			
- I	67,7 \pm 1,0 62-71	63,0 \pm 1,2 56-67	45,2 \pm 1,2 38-49
- II	70,0 \pm 1,0 65-74	64,2 \pm 1,2 58-69	44,1 \pm 1,1 38-48
- III	68,7 \pm 0,8 64-73	67,2 \pm 1,5 57-71	42,2 \pm 1,1 38-48
- IV	57,1 \pm 1,0 52-61	52,1 \pm 1,2 47-58	34,2 \pm 1,1 29-39

Примечание: I – свободная область; II – сальниковая область; III – брыжеечная область; IV – между лентами

Плотность расположения желез снижалась с возрастом, что особенно очевидно при сопоставлении этого показателя у людей в возрасте 20-29 и 90-99 лет. Так, в области всех трех мышечных лент их плотность, приходящаяся на площадь 1 мм² стенки в 90-99-летнем возрасте на протяжении слепой и всей ободочной кишки в 1,6 раза меньше ($p < 0,05$), а в зоне кишечной стенки между этими лентами – в 1,4-1,7 раза меньше ($p < 0,05$), по сравнению с данным показателем в возрасте 20-29 лет. Соответственно, и крайние индивидуальные значения числа кишечных желез также снижались относительно 20-29-летнего возраста к 50-59 годам, и далее 90-99-летнему возрасту. Вероятно, выявленные морфологические изменения могут свидетельствовать как об общей возрастной инволюции стенки толстой кишки, так и ее железистого аппарата в частности [3, 4, 6]. Плотность расположения желез в стенках слепой и ободочной кишок, независимо от возраста, уменьшалась в проксимально-дистальном направлении. Значение этого показателя в стенке слепой кишки в 1,2 раза больше ($p < 0,05$), по сравнению с сигмовидной ободочной кишкой. Аналогичная тенденция наблюдалась и при сопоставлении крайних (минимальных и максимальных) индивидуальных значений плотности распределения желез (табл.). Известно, что процессы абсорбции жидкости, электролитов, водорастворимых витаминов в проксимальном отделе толстой кишки проходят интенсивно и это осуществляется не только поверхностными колоноцитами, но и криптальными. Поэтому большее количественное представительство каемчатых колоноцитов крипт проксимальной части толстой кишки обосновано морфометрически и функционально [5]. Необходимо отметить, что в крипах дистальных отделов в нижней трети бокалы содержат сульфомуцины, а сиаломуцины сосредото-

точены на поверхности. Причем, усредненные показатели свидетельствовали о преобладании сульфомуцинов в дистальном отделе, а сиаломуцинов – в проксимальном [3] и с возрастом это соотношение не изменялось, однако в возрасте 90-99 лет плотность распределения муцинов была достоверно ниже независимо от отделов. Таким образом, в результате проведенных макро и микроскопических исследований были выявлены возрастные и топографические проксимально-дистальные количественные изменения кишечных желез и каемчатых колоноцитов крипт слепой и ободочной кишок с учетом плотности распределения желез и муцинового геля на поверхности слизистой оболочки, испытывающей влияние возраста снижением барьерных функций. Морфолого-статистический анализ позволяет обоснованно рассматривать топографическую, возрастную и функциональную направленность изменений отделов толстой кишки с морфо-клинических позиций.

Литература

1. Автондилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина, 2002. С. 237.
2. Алексеева Н.Т., Клочкова С.В., Рожкова Е.А., Никитюк Д.Б. Особенности макро-микроскопической морфологии желез толстой кишки человека при преимущественно вегетарианском типе питания // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8, № 4. С. 9–14.
3. Воронцова З.А., Иванова Е.Е., Кудяева Э.Ф. Морфологическая оценка состояния бокаловидных клеток кишок крыс при воздействии обедненного урана. Одрораловские морфологические чтения: сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием. М.: Научная книга, 2019. С. 38–42.
4. Воронцова З.А., Кудяева Э.Ф. Клеточные реакции слизистой оболочки органов интестинальной системы после уранового инкорпорирования // Морфологические ведомости. 2019. Т.28, №1. С. 9–15
5. Монтомери Э.А., Вольтаджо Л. Интерпретация биопсий желудочно-кишечного тракта / пер. с англ.; под ред. П.Г. Малькова. Москва: Практическая медицина, 2013. Т. 1. 352 с.
6. Никитюк Д.Б., Колесников Л.Л., Шадлинский В.Б., Баженов Д.В., Алексеева Н.Т., Клочкова С.В. Многоклеточные железы стенок пищеварительной и дыхательной систем (вопросы функциональной морфологии). Воронеж: Научная книга, 2017. 278 с.

References

1. Avtondilov GG. Osnovy kolichestvennoj patologicheskoj anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]. Moscow: Medicina; 2002. Russian.
2. Alekseeva NT, Klochkova SV, Rozhkova EA, Nikitjuk DB. Osobennosti makro-mikroskopicheskoj morfologii zhelez tolstoj kishki cheloveka pri preimushhestvenno vegetarianskom tipe pitaniya [Features of the macro-microscopic morphology of the human colon glands with a predominantly vegetarian type of nutrition]. Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2019;8(4):9-14. Russian.
3. Voroncova ZA, Ivanova EE, Kudaeva JeF. Morfologicheskaja ocenka sostojaniya boka-lovidnyh kletok kishok krys pri vozdejstvii obednennogo urana. Odnoralovskie morfologicheskie chteniya: sbornik materialov Vserossijskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem [Morphological assessment of the state of the lateral cells of the rat intestines under the influence of depleted uranium. Odnoralovsky morphological readings]. Moscow: Nauchnaja kniga; 2019. Russian.
4. Voroncova ZA, Kudaeva JeF. Kletochnye reakcii slizistoj obolochki organov intesti-nal'noj sistemy posle uranovogo inkorporirovaniya [Cellular reactions of the mucous membrane of the organs of the intestinal system after uranium incorporation]. Morfologicheskie vedomosti. 2019;28(1):9-15 Russian.
5. Montgomeri JeA, Vol'tadzho L. Interpretacija biopsij zheludочно-kishechnogo trakta [Interpretation of biopsies of the gastrointestinal tract]. per. s angl.; pod red. PG. Mal'kova. Moscow: Prakticheskaja medicina; 2013. Russian.
6. Nikitjuk DB, Kolesnikov LL, Shadlinskij VB, Bazhenov DV, Alekseeva NT, Klochkova SV. Mnogokletochnye zhelezy stenok pishhevaritel'noj i dyhatel'noj sistem (voprosy funkcion-al'noj morfologii) [Multicellular glands of the walls of the digestive and respiratory systems (questions of functional morphology)]. Voronezh: Nauchnaja kniga; 2017. Russian.

Библиографическая ссылка:

Клочкова С.В., Воронцова З.А., Алексеева Н.Т., Чучкова Н.Н., Чучков В.М., Никитюк Д.Б. Макро- и микроскопический анализ возрастных и топографических особенностей кишечных желез взрослого человека // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-5.pdf> (дата обращения: 27.01.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-5*

Bibliographic reference:

Klochkova SV, Vorontsova ZA, Alekseeva NT, Chuchkova NN, Chuchkov VM, Nikityuk DB. Makro- i mikroskopicheskij analiz vozrastnyh i topograficheskikh osobennostej kishhechnykh zhelez vzroslogo cheloveka [Macro- and microscopic analysis of age and topographic features of adult intestinal glands]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jan 27];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СТУДЕНТОВ-СПОРТСМЕНОВ В ДИНАМИКЕ УЧЕБНО-ТРЕНИРОВОЧНОГО ДНЯ

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

ГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)» Министерства спорта РФ, Сиреневый бульвар, д. 4, г. Москва, 105122, Россия

Аннотация. В статье приведены материалы по исследованию психофизиологических функций в динамике учебно-тренировочного дня у студентов-спортсменов с помощью простых экспресс-методик оценки состояния и степени утомления функций, оказывающих влияние на работоспособность. **Цель исследования** – определить направленность воздействия стимуляционно-восстановительных средств срочного эффекта на организм студентов-спортсменов. **Материалы и методы исследования.** Определялись показатели внешнего дыхания – пиковой скорости потока воздуха на выдохе и объема форсированного выдоха в л за 1 секунду прибором пикфлоуметром PIKo-1 (Англия). уровень физиологического тремора, кожно-гальваническая реакция, реакция на движущийся объект, проводилось измерение объема поля зрения, анализировалась частота пульса прибором «Олимп» по В.И. Ярмолинскому. **Результаты и их обсуждение.** Показано, что оценка индекса напряжения систем регуляции прибором «Экспресс-анализатор частоты пульса «Олимп» позволяет объективно контролировать состояние студентов, выявлять вегетативные расстройства, оценивать их реакцию на стрессовые факторы, в том числе при физических нагрузках. По изменению психофизиологических показателей за рабочий день у студентов-спортсменов выявлены сдвиги в функциональном состоянии в сторону ухудшения. Их определение рекомендовано для контроля эффективности экспресс-методик самооздоровления на базе восточных практик, разрабатываемых для экспресс-стимуляции и восстановления работоспособности студентов-спортсменов. **Заключение.** Изученные показатели могут быть опорными при оценке эффективности новых средств срочной стимуляции работоспособности студентов в течение учебно-тренировочного дня.

Ключевые слова: учебно-тренировочный процесс, функциональное состояние, работоспособность, самооздоровление, здоровье, студенты-спортсмены.

FUNCTIONAL STATE OF STUDENT-ATHLETES IN THE DYNAMICS OF THE TRAINING DAY

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

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

Abstract. The article presents materials on the study of psychophysiological functions in the dynamics of the training day in student-athletes using simple express methods for assessing the state and degree of fatigue of functions that affect performance. **The research purpose** is to determine the direction of the impact of stimulation-restorative means of an urgent effect on the organism of student-athletes. **Materials and research methods.** The indicators of external respiration were determined: the peak air flow rate on exhalation and the volume of forced exhalation in l for 1 second. The device is a PIKo-1 peak flow meter (England). The level of physiological tremor, skin-galvanic reaction, reaction to a moving object, the volume of the field of vision was measured, the pulse rate was analyzed by the Olymp device according to V. I. Yarmolinsky. **Results and its discussion.** It is shown that the voltage regulation systems of the device "Express-analyzer pulse "Olymp" allows to objectively monitor the status of students, to identify autonomic dysfunction, to assess their response to stressors, including exercise. Changes in psychophysiological indicators during the working day revealed the changes in the functional state of students-athletes in the direction of deterioration. Their definition is recommended for monitoring the effectiveness of rapid self-healing techniques based on Eastern practices. **Conclusion.** The studied indicators can be basic in assessing the effectiveness of new means of urgent stimulation of students' working capacity during a training day.

Keywords: studying process, functional state, performance, self-healing, health, student-athletes.

Введение. Самооздоровление предполагает: освоение и практическую реализацию оздоровительных мероприятий в процессе своей жизнедеятельности в годы учебы в вузе. Оно подразумевает приобретение студентами навыков укрепления и поддержания своего здоровья, для эффективной деятельности на производстве.

Это система оздоровительных немедикаментозных мероприятий, осуществляемых силами самих студентов, способствующих укреплению здоровья и физической реабилитации ослабленных студентов, предрасположенных к заболеваниям или подверженных им (при типичных заболеваниях студентов и преморбидных состояниях).

Учеба, подготовка и сдача экзаменов в вузах, приводят к длительному психическому и физическому напряжению многих систем организма студента.

Подготовка и сдача экзаменов в вузах приводят к длительному напряжению многих систем организма студентов. Интенсивная умственная деятельность и постоянная статическая нагрузка, обусловленная длительной вынужденной позой, ограничением двигательной активности, нарушением режима отдыха и сна, эмоциональными переживаниями, приводит к значительному утомлению, отрицательно влияет на общее состояние и иммунную резистентность организма. В период экзаменационной сессии у студентов регистрируются выраженные нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, которые проявляются в повышении частоты сердечных сокращений, *артериального давления* (АД), возрастании уровня мышечного и психоэмоционального напряжения, депрессивных проявлений [2, 3, 11, 12]. Положение усугубляется тем, что, по данным психологических исследований, всего 56,1% студентов имеют устойчивость к стрессу, а низкий уровень эмоциональной напряженности демонстрируют все [4].

На сегодняшний день, в результате увеличения умственной и психологической нагрузки на студента, распространилось такое заболевание, как *синдром хронической усталости* (СХУ). Проявляется он быстрой утомляемостью, недостатком активного внимания, что влечет за собой снижение работоспособности и увеличение количества ошибок. Чтобы предотвратить эти патологические процессы, важно применять эффективные оздоровительные практики, которые можно быстро и легко использовать для студентов-спортсменов, особенно в состоянии предболезни [9-12, 14].

Анализ литературы позволяет сделать вывод, что экзаменационный стресс обучающихся – это реально действующий фактор, способный привести к ухудшению их здоровья и качества обучения, а изучение факторов риска возникновения – одно из ключевых мероприятий по профилактике и коррекции.

Цель исследования – отобрать адекватные методы исследования и определить по степени утомления ведущих психофизиологических функций направленность средств или упражнений для последующего отбора программного материала.

Материалы и методы исследования. Определение параметров функционального состояния студента проводилось с помощью прибора «Экспресс-анализатор частоты пульса «Олимп» [7, 15]. С помощью этого прибора можно оценить степень утомления организма, выявить ранние признаки заболевания, оценить резервы здоровья. При этом нужно помнить, что при изучении вегетативной регуляции в покое рекомендуется избегать глубоких вдохов и посторонних влияний,

Индекс напряжения (ИН) в состоянии покоя фиксируется на уровне 25-150 единиц у тренированных лиц и 150-400 единиц – у малотренированных. Недостаточное восстановление после нагрузок, недосыпание или умственное утомление способно повысить его до 400-700 единиц.

Признаками *перенапряжения* являются приближение, рост и удержание *амплитуды моды сердечного ритма* (АМо) на уровне 100%, превышение ИН обычных пороговых границ (4000=6000 единиц). Артериальная гипертензия повышает ИН до 1500-2500 единиц в покое.

Для выявления прогностической значимости методики определения ИН проведено предварительное исследование 16 студентов РГУФКСМиТ до и после экзаменов (табл. 1). Исследование проводилось непосредственно перед ответом и через 3-5 мин. после него.

Таблица 1

Данные индекса стресса у студентов-спортсменов до и после экзамена

Показатели	До экзамена				После экзамена			
	ЧСС	ВР	АМо	ИН	ЧСС	ВР	АМо	ИН
Результаты	92,87±6,03	0,0926±0,046	65±4,6	291,9±16,1	77,94±4,82	0,259±0,027	55,9±0,46	94,5±6,05

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, ВР – вариационный размах пульса, АМо – амплитуда моды сердечного ритма, ИН – индекс напряжения систем регуляции

Чётко видно улучшение стрессовых показателей регуляции после экзамена по сравнению с предэкзаменационным состоянием. Здесь и значимое повышение показателя ВР, снижение ИН, уровня ЧСС, что говорит о высоком напряжении с повышенной активностью симпатoadреналовой системы перед экзаменом.

Из табличных данных следует, что состояние предэкзамениционного стресса сказывается на вегетативной регуляции сердечного ритма и может иметь важное прогностическое значение для оценки функционального состояния и работоспособности организма студентов-спортсменов.

Таким образом, по нашим и литературным данным определение стресс-индекса ИН может быть критериальным при анализе стрессовых нагрузок.

Дополнительно определялась температура тела (сублингвальная) при помощи специального быстросрабатывающего инфракрасного электротермометра с памятью *UT-102* (Япония). Здесь небольшие колебания (до $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) можно рассматривать как нормальное явление. В то же время рост кожной температуры без физических нагрузок, только за счёт эмоциональных факторов более чем на $1,5^{\circ}\text{C}$ (измерение с сухой кожи лба) говорит обычно о высокой эмоциональной реакции. Неблагоприятным показателем является также понижение температуры, свидетельствующее о негативных эмоциях [8].

Об уровне эмоциональной устойчивости могут также свидетельствовать данные *тремометрии*. Многие авторы, изучавшие тремор [1, 8] отмечали, что его применение является довольно тонким показателем, отражающим не только функциональное состояние двигательного анализатора, но и степень нервно-эмоционального возбуждения и утомления). Ряд авторов показал, что устойчивость к психологическому стрессу больше у специалистов с сильной, уравновешенной нервной системой [11]. При этом в развитии тремора утомления важную роль играет проприоцептивная информация (8, 14).

Уровень физиологического тремора как показатель функционального состояния нервно-мышечного аппарата определялся при помощи прибора типа координометра Ю.Н. Верхало (1964). Он представляет собой деревянную коробку с металлической лицевой стороной, в центре которой расположено отверстие диаметром 5 мм. Испытуемому предлагалось удерживать металлическую спицу электрощупа в отверстии панели прибора в течение 15 с, стараясь не касаться стенок отверстия.

Одним из важных показателей психической надёжности является кожно-гальваническая реакция. Она оценивается специальными приборами, построенными или на принципе Фере, суть которого заключается в измерении сопротивления кожи к постоянному току или по методу Тарханова, когда измеряются электрические потенциалы между двумя участками кожи. Измерение кожного сопротивления по Фере нашло самое широкое применение в лабораторных и клинических исследованиях и относится к разряду электрофизиологических методик. Обычно регистрируется сопротивление кожи ладони прибором Мищука, датчик которого посредством специального устройства плотно прилегает к коже.

При спокойной обстановке на коже ладони испытуемого наблюдается рост сопротивления; при беспокойстве, сильных раздражителях сопротивление устойчиво падает. По достижении определённого уровня сопротивление может устойчиво сохраняться на нём. Изменения сопротивления кожи ладони связаны с уровнем возбудительного и тормозного процессов. Так, развитие сонного торможения при переходе к дремотному состоянию сопровождается ростом сопротивления. При пробуждении, наоборот, происходит общий сдвиг в сторону снижения сопротивления кожи ладони.

Резкое понижение кожной проводимости свидетельствует обычно о росте эмоционального напряжения и возбуждения. Эккринные потовые железы человека делятся на две функционально различные группы – большая их часть секретирует пот в ответ на повышение температуры. Выделяемый пот называется термогенным или тепловым. Но небольшая часть потовых желёз не реагирует на температуру. Это так называемые потовые железы *эмоционального типа, активность которых повышается в ответ на эмоциональное воздействие*.

Кожно-гальваническая реакция (КГР) – повышение электропроводимости кожи при эмоциональном возбуждении имеет в своей основе деятельность потовых желёз именно этого типа. Топографически – потовые железы, выделяющие эмоциональный пот, закономерно рассеяны по коже вперемежку с потовыми железами, выделяющими пот тепловым. Но на ладонях и подошвах человека находятся только железы *эмоционального типа*.

Применение метода было рекомендовано для измерения нервно-эмоционального напряжения и ранжирования различных видов производственной и спортивной деятельности по фактору напряжённости труда с целью последующей разработки научно-обоснованных мероприятий по снижению уровня нервно-эмоционального напряжения.

Изучение кожно-гальванической реакции в виде измерения сопротивления кожи нашло широкое применение в профессиональном отборе в разряде электрофизиологических методик.

Отмечается корреляция между такими критериями нервно-эмоционального напряжения как частота пульса и объём дыхания, и выходом эмоционального пота. Обратная зависимость имеет место между качеством деятельности и выраженностью нервно-эмоционального напряжения, измеренного по степени выхода нервно-эмоционального пота [5, 8].

Выброс эмоционального пота определялся прибором Мищука с фиксацией электрокожного сопротивления. В качестве кожно-гальванического эффекта выбрана регистрация сопротивления кожи ладони к постоянному току с использованием специального датчика, который прикладывается к коже ладони вертикально и обеспечивает постоянный уровень давления на кожу

Одно из ведущих для работоспособности студента-спортсмена свойств нервных процессов является уравновешенность нервных процессов. Для определения этого свойства использована методика исследования *реакции на движущийся объект* (РДО). Эта методика основана на различии в характере двигательных реакций. У лиц с преобладанием возбуждения встречаются чаще лишние или преждевременные реакции, и наоборот, у лиц с преобладанием торможения регистрируются пропуски или запаздывания в реагировании. Особенности РДО характеризуют соотношение процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий головного мозга. Эта методика даёт возможность обобщенной характеристики уравновешенности нервных процессов. По циферблату с равномерной скоростью движется стрелка. Испытуемый должен остановить её в заданном месте.

Ошибки позволяют судить о превалировании тормозного (преобладание отсроченных реакций), либо возбуждательного (преобладание опережающих реакций) процессов. Стереотип раздражителей состоит из семи сигналов в разных местах циферблата (0,9; 0,3; 0,7; 0,5; 0,0; 0,6). Экспериментатор фиксирует отклонения в точности воспроизведения раздражителя.

Аналізу обычно подвергаются следующие показатели:

- разница случаев (разность между количеством плюсовых и минусовых реакций);
- разность ошибок (сумма всех отклонений с учётом знака реакции);
- суммарная ошибка без учёта знака;
- средние выраженности плюсовых и минусовых реакций.

Однако можно фиксировать только среднюю выраженность ошибок без учёта знака реакции, которые в обобщённом виде отражают состояние уравновешенности нервных процессов. Каждое касание фиксируется электромеханическим счётчиком с записью их общего числа.

Проводилось также измерение объёма поля зрения при помощи периметра по следующей методике. Периметр размещается вогнутой стороной к источнику света. Дуга периметра устанавливается в горизонтальном положении. Испытуемый садится перед прибором и кладёт подбородок на подставку на такой высоте, чтобы правый глаз отражался в зеркале, помещённом в центре дуги. Левый глаз закрыть, а правым фиксировать в зеркале изображение своего глаза. Метка размещается на правом крае периметра и медленно ведётся к его центру. Испытуемый должен сказать «стоп» как только увидит метку (это будет наружная граница поля зрения).

Затем опыт повторяется при перемещении метки от левого конца дуги к центру (градус, на котором испытуемый заметит метку, будет определять внутреннюю границу поля зрения). Также можно определять верхнюю и нижнюю границы поля зрения. Дуга периметра при этом устанавливается в вертикальном положении. Опыты проводились с белой меткой, дававший лучший контраст с черным полем периметра.

Фиксировались отличия поля зрения, а также отклонения у испытуемого от средних показателей границ поля зрения. При переутомлении отмечается тенденция к снижению показателей после умственных и физических нагрузок.

Основное исследование проведено на студентах 1 курса, физкультурного факультета РГУФКС-МиТ. В эксперименте участвовали 15 человек, у которых проводился замер физиологических показателей в утреннее и дневное время.

Утром было исследовано 27 студентов, но мы решили остановиться на анализе данных попарно связанных вариант, поэтому анализу подверглись результаты тестирования только 15 испытуемых, прошедших тесты утром и в дневное время. В нашей работе мы использовали психофизиологические методы, неоднократно применённые в профессиональном отборе на разные профессии и в процессе исследований прошедшие определение коэффициентов точности измерения.

С 9:00 утра у испытуемых проводился замер физиологических показателей на аппарате «Олимп», КГР, температуры тела, РДО, показателя тремора, измерения полей зрения. Показатели внешнего дыхания – пиковую скорость потока воздуха на выдохе – *PEF* и объём форсированного выдоха в л за 1 секунду *FEV₁*, определяли пикфлоуметром *PIKO-1* (Англия).

Показатель РДО при реагировании на значения кольцевой шкалы электросекундомера 0,9; 0,3; 0,7; 0,5; 0,0; 0,6, уровень физиологического тремора фонотрёмометром Верхало.

Результаты обследований по методикам вносились в специально разработанную Карту обследования студента - спортсмена (табл. 2).

Далее, в тот же день, проводился повторный замер физиологических показателей, у ранее обследованных – с 15:00 дня.

Результаты и их обсуждение. При анализе данных исследования выявлена достаточно чёткая картина изменений психофизиологических показателей за дневное рабочее время в сторону ухудшения (табл. 3) Тогда как в утреннее время показатели студентов были лучше.

Анализ экспериментальных данных позволяет говорить о психофизической утомляемости студентов-спортсменов в течении суток, в результате чего происходит потеря их умственной и общей работоспособности и эффективности учебного процесса.

Таблица 2

**Карта
 обследования студента - спортсмена**

Фамилия И.О..... Пол.....
 Спортивная специализация..... Спортивный стаж.....
 Возраст (число полных лет)..... Рост (см).....
 Масса тела(кг).....

Методы исследования	До эксперимента	После эксперимента	Замечания

Таблица 3

**Физиологические показатели студентов-спортсменов в утреннее и дневное время
 (сводная таблица)**

	Утренние показатели (9:00)	Дневные показатели (15:00)	Показатель <i>P</i>
Показатели по «Олимпу»			
ЧСС	71,6±12,3	75,2±12,9	>0,05
ВР	0,297±0,2	0,2±0,2	0,07
Амо	26,5±6,3	45,5±11,1	0,014<0,05
ИН	46,7±27,7	201,7±117,2	0,007<0,05
А/Д сист.	114,9±12,5	122,2±12,9	0,28
А/Д диаст.	81,5±29,0	76,5±5,4	0,72
КГР прав.	1980±413,1	63,2±20,3	0,005<0,05
КГР лев.	2010±517,4	71,3±19,0	0,005<0,05
Температура тела	36,23±0,97	36,2±1,1	1,00
РДО	0,51	0,538	<0,05
Показатель тремора	1,6±1,3	4,8±2,4	0,04<0,05
Измерение полей зрения			
Левый глаз справа	61,6±5,3	58±4,4	0,17
Левый глаз слева	84,7±4,9	85,7±8,7	0,9
Правый глаз справа	85,9±8,1	87,4±7,2	0,81
Правый глаз слева	63,2±13,01	60,8±4,8	0,9
<i>PEF</i>	405,5±100,3	394,3±110,3	0,7
<i>FEV1</i>	2,3±0,87	2,2±1,06	0,88

Выявлено переутомление и ухудшение функционального состояния, в результате высоких учебных нагрузок у студентов, что способствует развитию СХУ.

Анализ отдельных функциональных показателей выявил достоверные сдвиги в сторону ухудшения по следующим функциям: *Амо* и *ИН*, *РДО*, уровень физиологического тремора. Равнозначны изменения кожно-гальванической реакции.

Остальные сдвиги были незначительны, а в некоторых случаях даже была тенденция в сторону улучшения показателя. Такая неоднозначность изменений показателей характерна для аналитических функций. Нет значимых сдвигов со стороны внешнего дыхания.

В то же время вегетатика, указывающая на психоэмоциональные изменения, даёт чёткую картину утомления.

Заключение. Данные о вегетативной регуляции сердечного ритма, КГР могут иметь важное прогностическое значение для оценки функционального состояния и работоспособности организма студентов-спортсменов в динамике учебно-тренировочного дня. Определение стресс-индекса *ИН* позволяет объективно контролировать состояние студентов выявлять вегетативные расстройства, оценивать его реакцию на стрессовые факторы, позволяет избежать возможных осложнений и кризисов их состояния, в том числе при физических нагрузках. Эти показатели могут быть опорными при оценке эффективности новых средств стимуляции работоспособности студентов в течение учебно-тренировочного дня. При их анализе можно выявить факторы, определяющие вероятность срыва адаптационных возможностей организма. К ним можно отнести факторы, которые напрямую или косвенно характеризуют напряжение ре-

гуляторных систем данного индивидуума, что можно определять по уровню функциональных показателей соматической и вегетативной нервной системы, и т.д.

Мы считаем, что простые немедикаментозные методы рефлексотерапии по восстановлению работоспособности в динамике учебного дня будут способствовать повышению эффективности учебного процесса, снижению уровня психоэмоционального утомления, обеспечению умственной работоспособности в течение учебно-тренировочного дня. Их отбор из многочисленного арсенала различных практик должен осуществляться на основе анализа выше приведенных функций психоэмоционального и вегетативного контроля.

Литература

1. Ахмеджанов Э.Р. Психологические тесты. М.: Лист, 1997. 320 с.
2. Баишева К., Васильева Л.И. Негативное влияние экзаменационного стресса на студентов ВУЗа и физиологические методы его нейтрализации. Материалы VI международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум». 15 февраля - 31 марта 2014. URL: <http://www.scienceforum.ru/2014/477/5367>
3. Бобрищева-Пушкина Н.Д., Кузнецова Л.Ю., Попова О.И. Экзаменационный стресс у студентов медицинских вузов: распространённость, причины и профилактика // Гигиена и санитария. 2018. №97(5). С. 456–460.
4. Буйнов Л.Г., Айзман Р.И., Герасев А.Д., Сорокина Л.А., Плахов Н.Н., Шангин А.Б. Здоровьеформирующее образование – одна из важнейших задач современности // Гигиена и санитария. 2018. №97(9). С. 869–872.
5. Иванов А.А. Технология самооздоровления студента-спортсмена в связи с состоянием предболезни: автореферат дисс... д.пед.н. М., 2012. 47 с.
6. Иванов А.А., Полиевский С.А. Актуализация системы самооздоровления студентов-спортсменов // Образование и саморазвитие. 2010. № 6(22). С. 24–32.
7. Коледа В.А., Медведев В.А., Ярмолинский В.И. Основы мониторинга функционального и физического состояния студентов. Мн.: БГУ, 2005. 127 с.
8. Марищук Ю.М., Блудов Ю.М., Плахтиенко И.А., Серова Л.К. Методики психодиагностики в спорте. М.: Просвещение, 1990. 256 с.
9. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 253 с.
10. Михеева Л.В., Грачев С.В., Смирнова М.А., Силаев А.А., Миннибаев Т.Ш., Кузнецова Л.Ю. Интенсивные формы обучения и здоровье студентов // Вестник Российской академии медицинских наук. 2001. № 12. С. 42–44.
11. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Сравнительное исследование гамма-ритма в норме, при экзаменационном стрессе и у больных с первым приступом депрессии // Журнал высшей нервной деятельности. 2006. № 2. С. 219–227.
12. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: Медицина, 1991. 195 с.
13. Шарай В.Б. Функциональное состояние организма студентов в зависимости от форм организации экзаменационного процесса: дисс. ... к.м.н. М., 1979. 85 с.
14. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. СПб: Питер, 2006. 240 с.
15. Ярмолинский В.И. Результаты применения экспресс-анализатора частоты пульса «Олимп» в учебном процессе «Здоровье студенческой молодежи». Сб. материалов 4-й Международной научно-практической конференции. 16-17 декабря 2004 г. Мн.: МГПУ им. Танка, 2004. С. 139–140.

References

1. Ahmedzhanov JeR. Psihologicheskie testy [Psychological tests]. Moscow: List; 1997. Russian.
2. Baisheva K, Vasil'eva LI. Negativnoe vlijanie jekzamenacionnogo stressa na studentov VUZa i fiziologicheskie metody ego nejtralizacii [Negative impact of exam stress on university students and physiological methods of its neutralization]. Materialy VI mezhduna rodnoj studencheskoj jelektronnoj nauchnoj konferencii «Studencheskij nauchnyj forum». 15 fevralja - 31 marta 2014. Russian. Available from: <http://www.scienceforum.ru/2014/477/5367>
3. Bobrishheva-Pushkina ND, Kuznecova LJ, Popova OI. Jekzamenacionnyj stress u studentov medicinskih vuzov: rasprostranjonnost', prichiny i profilaktika [Exam stress in medical university students: prevalence, causes and prevention]. Gigena i sanitarija. 2018;97(5):456-60. Russian.
4. Bujnov LG, Ajzman RI, Gerasev AD, Sorokina LA, Plahov NN, Shangin AB. Zdorov'e-formirujushhee obrazovanie - odna iz vazhnejshih zadach sovremennosti [Health-forming education - one of the most important tasks of our time]. Gigena i sanitarija. 2018;97(9):869-72. Russian.

5. Ivanov AA. Tehnologija samoozdorovlenija studenta-sportsmena v svjazi s sostojaniem predbolezni [Technology of self-recovery of a student-athlete in connection with the state of pre-illness][dissertation]. Moscow; 2012. Russian.

6. Ivanov AA, Polievskij SA. Aktualizacija sistemy samoozdorovlenija studentov-sportsmenov [Actualization of the system of self-improvement of students-athletes]. Obrazovanie i samorazvitie. 2010;6(22):24-32. Russian.

7. Koleda VA, Medvedev VA, Jarmolinskij VI. Osnovy monitoringa funkcional'nogo i fizicheskogo sostojanija studentov [Fundamentals of monitoring the functional and physical state of students]. Minsk: BGU; 2005. Russian.

8. Marishhuk JuM, Bludov JuM, Plahtienko IA, Serova LK. Metodiki psihodiagnostiki v sporte [Methods of psychodiagnostics in sports]. Moscow: Prosveshhenie; 1990. Russian.

9. Meerson FZ, Pshennikova MG. Adaptacija k stressovym situacijam i fizicheskim nagruzkam [Adaptation to stressful situations and physical loads]. Moscow: Medicina; 1988. Russian.

10. Miheeva LV, Grachev SV, Smirnova MA, Silaev AA, Minnibaev TSh, Kuznecova LJu. Intensivnye formy obuchenija i zdorov'e studentov [Intensive forms of education and students' health]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2001;12:42-4. Russian.

11. Strelec VB, Garah ZhV, Novotockij-Vlasov VJu. Sravnitel'noe issledovanie gamma-ritma v norme, pri jekzamenacionnom stresse i u bol'nyh s pervym pristupom depressii [Comparative study of gamma-rhythm in normal, exam stress and in patients with the first attack of depression]. Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti. 2006;2:219-27. Russian.

12. Sudakov KV. Sistemnye mehanizmy jemocional'nogo stressa [Systemic mechanisms of emotional stress]. Moscow: Medicina; 1991. Russian.

13. Sharaj VB. Funkcional'noe sostojanie organizma studentov v zavisimosti ot form organizacii jekzamenacionnogo processa [Functional state of the students' body depending on the forms of organization of the examination process] [dissertation]. Moscow; 1979. Russian.

14. Shherbatyh JuV. Psihologija stressa i metody korrekcii [Psychology of stress and methods of correction]. Sankt-Peterburg: Piter; 2006. Russian.

15. Jarmolinskij VI. Rezul'taty primenenija jekspress-analizatora chastoty pul'sa «Olimp» v uchebnom processe «Zdorov'e studencheskoj molodezhi» [Results of the use of the express pulse frequency analyzer "Olymp" in the educational process "Health of student youth"]. Sb. materialov 4-j Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 16-17 dekabrya 2004 g. Minsk: MGPU im. Tanka; 2004. Russian.

Библиографическая ссылка:

Полиевский С.А., Беличенко О.И., Цой Е.В., Маркарян В.С. Функциональное состояние студентов-спортсменов в динамике учебно-тренировочного дня // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-6.pdf> (дата обращения: 05.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-6*

Bibliographic reference:

Polievsky SA, Belichenko OI, Tsoi EV, Markaryan VS. Funkcional'noe sostojanie studentov-sportsmenov v dinamike uchebno-trenirovochnogo dnja [Functional state of student-athletes in the dynamics of the training day]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Feb 05];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ЭКВИВАЛЕНТОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОЩЕЙ КИШКИ
ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ОБЕДНЕННОГО УРАНА

Е.Е. ИВАНОВА, Э.Ф. КУДАЕВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Аннотация. Воздействие обедненного урана, даже однократное, на организм человека и животных возможно алиментарным путем. **Цель исследования** – изучение морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки спустя один, три и шесть месяцев после воздействия, а также в более отдаленный период на основе статистического прогнозирования. **Материалы и методы исследования.** В эксперименте крысы четырехмесячного возраста однократно получали водный раствор обедненного урана в дозе 0,1 мг на 100 г массы. Взятие биологического материала проводили спустя один, три и шесть месяцев. Прогностическая оценка осуществлялась спустя девять и двенадцать месяцев, с использованием статистических методов, с экстраполяцией данных в аспекте возрастных изменений. **Результаты и их обсуждение.** Воздействие обедненного урана на слизистую оболочку тощей кишки проявляется разносторонними реакциями. Кластеризация исследуемых параметров позволила более объективно оценить и установить индивидуальную чувствительность слизистой оболочки тощей кишки к воздействию обедненного урана в динамике отдаленности сроков наблюдения. Наиболее многочисленным был первый кластер, на основании которого проводилась интерпретация полученных результатов. Щелочная фосфатаза является гистохимическим маркером процессов всасывания. Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа является кофактором для поддержания восстановленной формы глутатиона, который обеспечивает внутриклеточную антиоксидантную защиту. Сукцинатдегидрогеназа является чрезвычайно важным ферментом в оценке морфофункционального состояния клеток, так как он обеспечивает энергетический и конструктивный клеточный метаболизм. Роль и нюансы лактатдегидрогеназы в жизнедеятельности клетки до сих пор еще дискутируется, но не вызывает сомнений значение этого фермента в митохондриальной биоэнергетике. Пролиферативная активность эпителия слизистой оболочки тощей кишки определялась по числу митотических клеток. Гомеостаз стромального компонента слизистой оценивался по общему числу тучных клеток. **Заключение.** Слизистая оболочка тощей кишки является чувствительной к однократному воздействию водного раствора обедненного урана как в ближайшие сроки наблюдения, так и в отдаленной перспективе.

Ключевые слова: обедненный уран, гистохимические маркеры, пролиферация, возрастная морфология.

PROGNOSTIC ASSESSMENT OF THE DYNAMICS OF HISTOENZYMOLOGICAL PARAMETERS
OF THE JEJUNUM MUCOSA AFTER A SINGLE EXPOSURE TO DEPLETED URANIUM

E.E. IVANOVA, E.F. KUDAEVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko" of the Ministry of health of the Russian Federation, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail z.vorontsova@mail.ru

Abstract. The impact of depleted uranium, even once, on the human and animal bodies is possible by alimentary means. **The research purpose** is to study of the morfo-functional state of the jejunum mucosa 1, 3 and 6 months after exposure, as well as in a more distant period based on statistical forecasting. **Materials and methods of research.** In the experiment, four-month-old rats once received an aqueous solution of depleted uranium at a dose of 0.1 mg per 100 g of mass. The biological material was taken after 1, 3 and 6 months. The prognostic assessment was carried out after 9 and 12 months, using statistical methods, with extrapolation of data in the aspect of age-related changes. **Results.** The toxic effect of depleted uranium on the mucous membrane of the jejunum is manifested by various reactions. Clustering of the studied parameters made it possible to more objectively assess and establish the individual sensitivity of the jejunum mucosa to the effects of depleted uranium in the dynamics of the remoteness of observation periods. The first cluster was the most numerous, based on which the results were interpreted. Alkaline phosphatase is a histochemical marker of absorption processes. Glu-

cose-6-phosphate dehydrogenase is a cofactor for maintaining the reduced form of glutathione, which provides intracellular antioxidant protection. Succinate dehydrogenase is an extremely important enzyme in assessing the morphofunctional state of cells, as it provides energy and constructive cellular metabolism. The role and nuances of lactate dehydrogenase in cell activity is still debated, but there is no doubt about the importance of this enzyme in mitochondrial bioenergetics. Proliferative activity of the epithelium of the jejunum mucosa was determined by the number of mitotic cells. Homeostasis of the stromal component of the mucosa was evaluated by the total number of mast cells. **Conclusion.** The mucous membrane of the jejunum is sensitive to a single exposure to an aqueous solution of depleted uranium both in the near term of observation and in the long term.

Keywords: depleted uranium, histochemical markers, proliferation, age morphology.

Введение. Обедненный уран (ОУ) является важным побочным продуктом в процессе обогащения урана. Благодаря своему применению в гражданской, а также военной деятельности, ОУ является фактором, загрязняющим окружающую среду [5]. Внутреннее воздействие ОУ может происходить при приеме внутрь воды и пищи, загрязненной ОУ [1, 4]. Было предложено несколько механизмов реализации токсичных эффектов ОУ: окислительный стресс, митохондриальная токсичность, апоптоз и воспаление [1, 12]. Как известно, наиболее активно процессы всасывания происходят в тощей кишке, что обуславливает выбор объекта изучения.

Цель исследования – изучение морфофункционального состояния слизистой оболочки тощей кишки спустя один, три и шесть месяцев после воздействия, а также в более отдаленный период на основе статистического прогнозирования

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на биологических моделях – 180 белых беспородных крысах-самцах в возрасте четыре мес, которых однократно поили водным раствором ОУ в дозе 0,1 мг на 100 г массы крысы. Животных содержали и выводили из эксперимента в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики, которые представлены в «Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных» (1996) и приказе МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г. «Правила клинической практики в Российской Федерации», а также с соблюдением правил гуманного обращения с животными (*Report of the AVMA Panel on Euthanasia JAVMA, 2001*). Забор материала проводили спустя один, три и шесть месяцев. Микропрепараты изготавливали по стандартным методикам. Для гистохимического исследования использовали соответствующие субстраты, подсчет числа митотических клеток (ЧМК) проводили при окраске гематоксилином и эозином, выявление тучных клеток проводили в реакциях по М.Г. Шубичу. Качественную и количественную оценку исследуемых параметров проводили с использованием бинокулярного микроскопа *ОПТИКА Serie DM-15&20*, программы *Image J 1.38x*, а также пакета статистических функций на базе *Excel, Statistika 22.0, SPSS*.

При осуществлении процесса статистического прогнозирования был выбран максимальный срок тенденции 12 месяцев, т.к. он соответствует возрасту животных 16 месяцев. Для экстраполяции возраста крыс на продолжительность жизни человека была использована одна из методик О.А. Гелашвили [2], согласно которой, один день жизни крысы соответствует 52 дням жизни человека (табл.).

Таблица

Экстраполяция возраста крыс на человека

Метод	Возраст крыс			Возраст человека	
	Месяцы	Срок постуранового воздействия, месяцы	Дни	Дни	Годы
Эксперимент	5	1	150	7800	21,4
	7	3	210	10920	29,9
	10	6	300	15600	42,7
Тенденция	13	9	390	20280	55,6
	16	12	480	24960	68,4

Кластеризация исследуемых параметров позволила более объективно оценить и установить индивидуальную чувствительность слизистой оболочки тощей кишки к воздействию обедненного урана в динамике отдаленности сроков наблюдения. Наиболее многочисленным был первый кластер, на основании которого проводилась интерпретация полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Результаты гистохимического исследования экспериментальных животных показали, что у контрольных крыс наблюдалась динамика плавного снижения активности щелочной фосфатазы (ЩФ) энтероцитов тощей кишки к десятимесячному возрасту. Статистическая оценка прогноза динамики ЩФ выявила сохранение этого тренда (рис. 1).

В энтероцитах слизистой оболочки тощей кишки экспериментальных крыс ЩФ была выше контрольных показателей спустя один и три месяца после инкорпорирования ОУ. Спустя три месяца после

воздействия, активность ЩФ была максимальной, а в шесть месяцев было выявлено снижение ее относительно контрольных значений. Статистическая оценка динамики активности ЩФ спустя девять и двенадцать месяцев выявила дальнейшее снижение всасывающей способности слизистой оболочки тощей кишки.

В контроле тенденция к снижению активности ЩФ может быть обусловлена возрастными изменениями слизистой оболочки тощей кишки: повреждением апикальных частей энтероцитов, с последующей внутриклеточной перестройкой [7, 9]. Повреждающее воздействие ОУ, при этом, не вызывает сомнений (рис. 1).

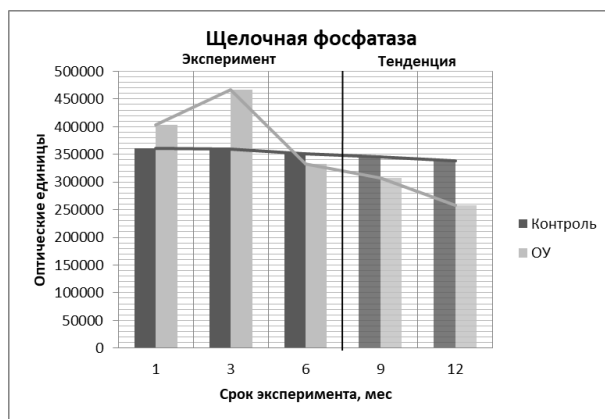


Рис. 1. Динамика ЩФ энтероцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ) является основным путем биосинтеза НАДФН, который необходим в качестве кофактора для поддержания восстановленной формы глутатиона [6,10], который обеспечивает внутриклеточную антиоксидантную защиту [1]. В нашем исследовании выявлялось снижение Г6ФДГ, прямо пропорциональное возрасту контрольных животных, как в эксперименте, так и при статистическом прогнозировании. Спустя месяц после приема ОУ, активность Г6ФДГ была выше возрастного контроля, а в три месяца – резко снижалась, что свидетельствует о цитотоксичности ОУ. Однако, спустя шесть месяцев после употребления водного раствора ОУ наблюдалось повышение Г6ФДГ, следовательно усилилась регенерация НАДФН в условиях пентозного цикла, что свидетельствует об активизации антиоксидантной защиты энтероцитов слизистой оболочки тощей кишки. Такая тенденция характерна и в прогнозе после воздействия ОУ (рис. 2). Следовательно, нарушается окислительно-восстановительный гомеостаз слизистой оболочки тощей кишки, за счет снижения содержания глутатиона. Так как глутатион не всасывается в желудочно-кишечном тракте, вероятно, такая активность Г6ФДГ необходима для активизации системной антиоксидантной защиты от токсического воздействия ОУ.

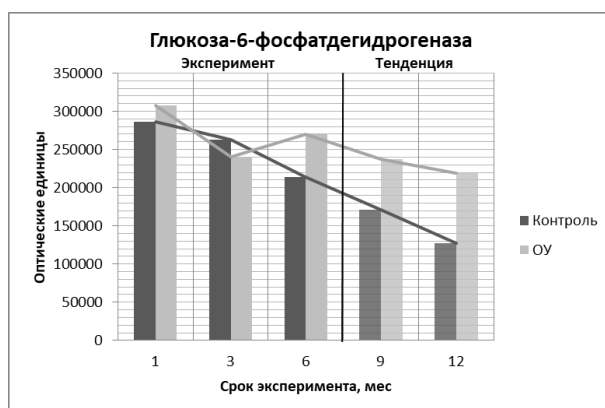


Рис. 2. Динамика Г6ФДГ энтероцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Сукцинатдегидрогеназа (СДГ) является чрезвычайно важным ферментом в оценке морфофункционального состояния клеток, так как он обеспечивает энергетический и конструктивный клеточный метаболизм. У контрольных животных активность СДГ была примерно одинакова в возрасте пять и де-

сять месяцев. В возрасте семь месяцев было выявлено умеренное снижение активности этого фермента. Вероятно, это связано с тем, что дефицит СДГ присутствует даже в клетках, не содержащих дефектов ДНК, кодирующих активность системы ферментов СДГ, что обусловлено эпигенетической регуляцией снижения СДГ [13]. Известно также, что у людей в возрасте 21-30 лет чаще, чем в остальные возрастные периоды, выявляются опухоли желудочно-кишечной локализации, ассоциированные с дефицитом СДГ [11]. Следовательно, возраст 21-30 лет наиболее уязвим к дефициту СДГ. Возраст крысы семь месяцев примерно соответствует этому возрасту человека (табл. 1). У крыс, подвергшихся воздействию ОУ, активность СДГ была выше контроля спустя один и три месяца. Через шесть месяцев после начала эксперимента активность СДГ была ниже контроля, причем, этот эффект сохранялся и спустя девять и двенадцать месяцев (рис. 3). В контроле прогностическая модель активности СДГ характеризовалась незначительным снижением СДГ, что связано с возрастными изменениями, проявившимися вакуолизацией митохондрий [9].

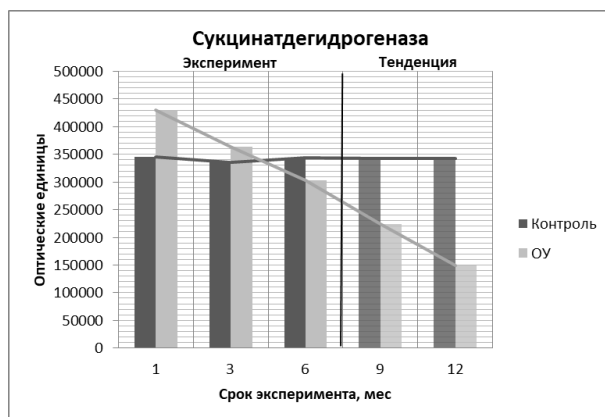


Рис. 3. Динамика СДГ эритроцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании



Рис. 4. Динамика ЛДГ эритроцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Роль и нюансы *лактатдегидрогеназы* (ЛДГ) в жизнедеятельности клетки до сих пор еще дискутируются, но не вызывает сомнений значение этого фермента в митохондриальной биоэнергетике [15]. Кроме того, продукция ЛДГ играет важную роль в опосредованном влиянии на биосинтез гексозамина и пролиферацию недифференцированных клеток в кишке. Изменения активности ЛДГ могут влиять на уровень НАД и, таким образом, косвенно влиять на клеточный окислительно-восстановительный баланс [14]. В нашем исследовании динамика активности ЛДГ контрольных крыс была минимальна в пятимесячном возрасте, а в дальнейшие сроки характеризовалась резким увеличением к семи месяцам и снижением к десяти месяцам. Спустя один и три месяца после употребления ОУ активность ЛДГ была ниже контроля, а в шесть месяцев – выше. Более выражена разница активности ЛДГ была при определении тенденции активности ЛДГ спустя девять и двенадцать месяцев (рис. 4).

Повышение ЛДГ свидетельствует о восприимчивости клеток к воздействию анаэробных или гипоксических условий, что приводит к нарушению продукции АТФ окислительным фосфорилированием и активизации альтернативного метаболизма в процессе энергопродукции [8].

Оценка пролиферативной активности эпителиоцитов крипт слизистой оболочки тощей кишки выявила снижение числа митотических клеток в контроле в динамике наблюдения, с сохранением этой тенденции в прогнозе. Это обусловлено геронтологическими процессами при развитии возрастных инволютивных изменений пищеварительного тракта [3, 9].

В эпителии слизистой оболочки тощей кишки экспериментальных крыс ЧМК было ниже контроля в сроке один месяц после инкорпорации ОУ. Через три и шесть месяцев после начала эксперимента ЧМК было значительно выше контроля, с сохранением тенденции к двенадцати месяцам (рис. 5).



Рис. 5. Динамика ЧМК энтероцитов тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Известно, что при воздействии радиации снижается активность пролиферативных процессов в кишке крыс, при этом общая популяция клеток, прошедших митоз увеличивается в 2 раза. Это свидетельствует о сохранении пролиферативного потенциала отдельных клеток, тогда как клеточное обновление популяции в целом снижалось [3].

Стромальным компонентом регуляции тканевого гомеостаза слизистой оболочки тощей кишки является популяция тучных клеток. Общее число тучных клеток, также как и ЧМК, снижалось в возрастном контроле, как в результате нашей морфологической оценки, так и в статистическом прогнозе (рис. 6).

После употребления ОУ ОЧТК было выше во все сроки наблюдения. Вероятно, это связано с активизацией компенсаторных механизмов слизистой оболочки тощей кишки. В прогностические сроки выявлялась тенденция к экспоненциальному увеличению ОЧТК (рис. 6).

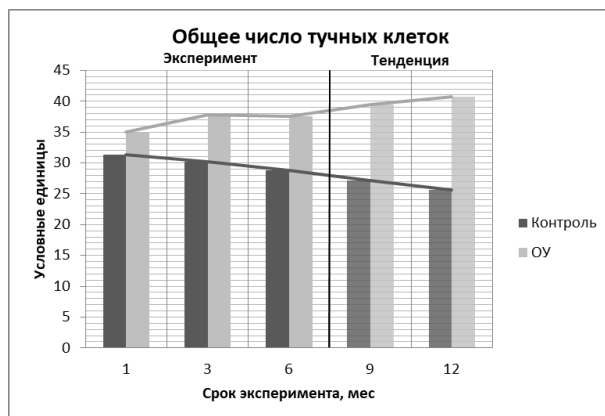


Рис. 6. Динамика ОЧТК стромы слизистой оболочки тощей кишки в эксперименте и при статистическом прогнозировании

Заключение. Таким образом, слизистая оболочка тощей кишки является чувствительной к однократному воздействию водного раствора оксидов ОУ как в эксперименте, так и в перспективе. В реализации компенсаторных реакций принимали участие все исследованные критерии, характеризующая функциональную общность эпителиально-стромальных взаимодействий.

Литература

1. Воронцова З.А., Кудяева Э.Ф. Клеточные реакции слизистой оболочки органов интестинальной системы после уранового инкорпорирования // Морфологические ведомости. 2019. Т. 28. С. 9–15
2. Гелашвили О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. №4. С. 125–126
3. Гусельникова Е.А. Проллиферативная активность эпителия кишечника при естественном и радиационном старении: автореферат дисс... к.б.н. СПб., 2011. 20 с.
4. Иванова Е.Е., Кудяева Э.Ф., Минасян В.В. Морфофункциональная характеристика клеточных популяций органов с разной скоростью обновления в условиях отдаленных последствий постуранового инкорпорирования // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6, № 1. С. 159–163
5. Кудяева Э.Ф., Иванова Е.Е. Характеристика изменений в слизистой оболочке тощей кишки после воздействия обедненного урана // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 155.
6. Скорнякова Е.А., Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Дефицит Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназы // Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 2. С. 19–20.
7. Страдина М.С. Возрастная морфология: Учебно-методическое пособие. СПб.: СПб ГУФК им. П.Ф. Лесгафта, 2005. 87 с.
8. Самусев Р.П. Возрастная морфология. Часть I. 2012. URL: <https://iknigi.net/avtor-rudolf-samusev/105249-vozzrastnaya-morfologiya-chast-i-rudolf-samusev/read/page-7.html> (дата обращения 23.08.2020)
9. Farhana A., Lappin S.L. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase (LDH). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491468> (дата обращения 23.08.2020).
10. Timoumi R., Amara I., Annabi E. Di(2-ethylhexyl) phthalate inhibits glutathione regeneration and dehydrogenases of the pentose phosphate pathway on human colon carcinoma cells // Cell Stress Chaperones. 2020. Vol. 25, № 1. P. 151–162. DOI:10.1007/s12192-019-01060-5
11. Miettinen M., Wang Z.F., Sarlomo-Rikala M. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age // Am J Surg Pathol. 2011. Vol. 35, №11. P. 1712–1721. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182260752.
12. Shaki F., Zamani E., Arjmand A., Pourahmad J. A Review on Toxicodynamics of Depleted Uranium // Iran J Pharm Res. 2019. №18. P. 90–100. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113045.14085
13. Szarek E., Ball E.R., Imperiale A. Carney triad, SDH-deficient tumors, and Sdhb+/- mice share abnormal mitochondria // Endocr Relat Cancer. 2015. Vol. 22, №3. P. 345–352. DOI: 10.1530/ERC-15-0069
14. Wisidagama D.R., Thummel C.S. Regulation of Drosophila Intestinal Stem Cell Proliferation by Enterocyte Mitochondrial Pyruvate Metabolism // G3 (Bethesda). 2019. Vol. 9, №11. P. 3623–3630. DOI: 10.1534/g3.119.400633.
15. Young A., Oldford C., Mailloux R.J. Lactatedehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues // Mailloux Redox Biol. 2020. №28. P. 101. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101339

References

1. Voroncova ZA, Kudaeva JeF. Kletochnye reakcii slizistoj obolochki organov intestinal'noj sistemy posle uranovogo inkorporirovaniya [Cellular reactions of the mucous membrane of the organs of the intestinal system after uranium incorporation]. Morfologicheskie vedomosti. 2019;28:9-15. Russian.
2. Gelashvili OA. Variant periodizacii biologicheski shodnyh stadij ontogeneza cheloveka i krysy [Variant of periodization of biologically similar stages of human and rat ontogenesis]. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2008;4:125-6. Russian.
3. Gusel'nikova EA. Proliferativnaja aktivnost' jepitelija kischechnika pri estestvennom i radiacionnom starenii [Proliferative activity of the intestinal epithelium in natural and radiation aging] [dissertation]. Sankt-Peterburg; 2011. Russian.
4. Ivanova EE, Kudaeva JeF, Minasjan VV. Morfofunkcional'naja harakteristika kletochnyh populjacij organov s raznoj skorost'ju obnovlenija v uslovijah otdalennyh posledstvij posturanovogo inkorporirovaniya [Morphofunctional characteristics of cellular populations of organs with different rates of renewal in the conditions of remote consequences of posturan incorporation]. Molodezhnyj innovacionnyj vestnik. 2017;6(1):159-63. Russian.
5. Kudaeva JeF, Ivanova EE. Harakteristika izmenenij v slizistoj obolochke toshhej kishki posle vozdeystvija obednennogo urana [Characteristics of changes in the mucous membrane of the jejunum after exposure to depleted uranium]. Morfologija. 2018;153(3):155. Russian.
6. Skornjakova EA, Shherbina AJ, Prodeus AP, Rumjancev AG. Deficit Gljukoza-6-fosfat degidrogenazy [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency]. Trudnyj pacient. 2007;5(2):19-20. Russian.

7. Stradina MS. Vozrastnaja morfologija: Uchebno-metodicheskoe posobie [Age morphology: An educational and methodological guide]. Sankt-Peterburg: SPb GUFK im. P.F. Lesgafta; 2005. Russian.
8. Samusev R.P. Vozrastnaja morfologija [Age-related morphology]. Chast' I. 2012. Russian. Available from: <https://iknigi.net/avtor-rudolf-samusev/105249-voznrastnaya-morfologiya-chast-i-rudolf-samusev/read/page-7.html>
9. Farhana A, Lappin SL. Jelektronnyj resurs / Biochemistry, Lactate Dehydrogenase (LDH). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491468>.
10. Amara I, Timoumi R, Annabi E. Di(2-ethylhexyl) phthalate inhibits glutathione regeneration and dehydrogenases of the pentose phosphate pathway on human colon carcinoma cells. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(1):151-62. DOI:10.1007/s12192-019-01060-5
11. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(11):1712-21. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182260752.
12. Shaki F, Zamani E, Arjmand A, Pourahmad J. A Review on Toxicodynamics of Depleted Uranium. *Iran J Pharm Res*. 2019;18:90-100. DOI: 10.22037/ijpr.2020.113045.14085
13. Szarek E, Ball ER, Imperiale A. Carney triad, SDH-deficient tumors, and Sdhb[±] mice share abnormal mitochondria. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(3):345-52. DOI: 10.1530/ERC-15-0069
14. Wisadagama DR, Thummel CS. Regulation of Drosophila Intestinal Stem Cell Proliferation by Enterocyte Mitochondrial Pyruvate Metabolism. *G3 (Bethesda)*. 2019;9(11):3623-30. DOI: 10.1534/g3.119.400633.
15. Young A, Oldford C, Mailloux RJ. Lactatedehydrogenase supports lactate oxidation in mitochondria isolated from different mouse tissues. *Mailloux Redox Biol*. 2020;28:101. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101339

Библиографическая ссылка:

Иванова Е.Е., Кудяева Э.Ф. Прогностическая оценка динамики морфологических эквивалентов функционального состояния тощей кишки после однократного воздействия обедненного урана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-7.pdf> (дата обращения: 08.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-7*

Bibliographic reference:

Ivanova EE, Kudaeva EF. Prognostic assessment of the dynamics of morphological equivalents of the functional state of the jejunum after a single exposure to depleted uranium [Prognostic assessment of the dynamics of histoenzymological parameters of the jejunum mucosa after a single exposure to depleted uranium]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 08];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-7

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГИДРАТАХ УГЛЕРОДА: ИНТЕГРАТИВНЫЙ ОБЗОР

А.Б. МИРОШНИКОВ, А.Д. ФОРМЕНОВ, А.В. СМОЛЕНСКИЙ

ФГБОУ ВО «Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК)» (РГУФКСМиТ),
Сиреневый бульвар, д.4, г. Москва, 105122, Россия, e-mail: benedikt116@mail.ru

Аннотация. Поскольку распространенность диабета 2 типа среди населения связывают с увеличением потребления сахара, мы в своем обзоре предпринимаем попытку изучить известные классификации углеводов на предмет применимости их в современной диетологии и нутрициологии. **Цель исследования** – проанализировать мировую научную литературу на предмет способности с точки зрения диетологии классифицировать углеводы по физиологическому воздействию на здоровье человека. **Материалы и методы исследования.** Поиск рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов для обзора по данной проблеме был проведен в поисковых системах: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Web of Science и Cochrane. **Результаты и их обсуждение.** В результате обзора выделено семь основных классификаций углеводов: химическая классификация, химико-физиологическая классификация, классификация по гликемическому индексу, классификация природных крахмалов, классификация по постпрандиальным эффектам, классификация по качеству углеводов, классификация по энергетической ценности углеводов. **Заключение.** Использование химической классификации углеводов в диетологии привело к смещению процентного соотношения между нутриентами в сторону рекомендованного увеличения количества потребляемых углеводов для сбалансированного рациона питания. В самых последних клинических рекомендациях по диетотерапии при диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях уже используется подход с акцентами на отдельные макронутриенты. Возможно, настало время сместить внимание с макронутриентов, на продукты с большой и малой энергетической ценностью и разработать простые классификации.

Ключевые слова: углеводы, диетология, классификация углеводов, нутрициология, диабет 2 типа.

MODERN CONCEPT OF CARBON HYDRATES: INTEGRATIVE REVIEW

A.B. MIROSHNIKOV, A.D. FORMENOV, A.V. SMOLENSKY

State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian State University of Physical Culture, Sports, Youth and Tourism (GTsOLIFK)" of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Sirenevy Boulevard, 4, Moscow, 105122, Russia, e-mail: benedikt116@mail.ru*

Abstract. Since the prevalence of diabetes type 2 in the population is associated with an increase in sugar intake, in our review we attempt to examine the known classifications of carbohydrates for their applicability in modern dietetics and nutritionology. **The research purpose** is analyze the world scientific literature for the ability, from a nutritional point of view, to classify carbohydrates according to their physiological effects on human health. **Materials and methods.** A search for randomized controlled trials and meta-analyzes to review this issue was conducted in search engines: MEDLINE (PubMed), EMBASE, CINAHL, Web of Science, and Cochrane. **Results.** As a result of the review, seven main classifications of carbohydrates were identified: chemical classification, chemical and physiological classification, classification by the glycemic index, classification of natural starches, classification by postprandial effects, classification by the quality of carbohydrates, and classification by the energy value of carbohydrates. **Conclusion.** The use of chemical classification of carbohydrates in dietetics has led to a shift in the percentage ratio between nutrients towards the recommended increase in the amount of carbohydrates consumed for a balanced diet. The most recent clinical guidelines for dietary management for diabetes and cardiovascular disease are already using a macronutrient-specific approach. It may be time to shift the focus away from macronutrients to high and low energy foods and develop simple classifications.

Keywords: carbohydrates, dietetics, carbohydrate classification, nutritional science, type 2 diabetes.

Введение. Сахар в его многочисленных формах является существенной составляющей всей биологической жизни от конструкции нуклеиновых кислот (например, ДНК) до структуры организма (например, целлюлоза) и клеточного дыхания (например, метаболического топлива). Почти все бактерии, растения, животные, не относящиеся к человеку, и сам человек, могут метаболизировать простой сахар (гексозомоносахарид), и почти все биологические экосистемы зависят от фотосинтеза, который превращает солнечный свет в сахар. Таким образом, сахара и сахар-полимеры являются наиболее важными ор-

ганическими соединениями на Земле [4]. Несколько десятилетий не утихает полемика в научном мире о пользе и вреде основных макронутриентов, однако именно углеводам отводится особое внимание в этой области. Например, в 1907 году, сэр Ричард Хавелок Чарльз, британский врач, дислоцированный в Индии, сделал тревожное замечание о том, что диабет 2 типа быстро растет среди богатых бенгальских индейцев, живущих в Калькутте, и он связал это с увеличением потребления сахара (сахарозы) [17]. В 1924 году комиссар по вопросам общественного здравоохранения Нью-Йорка Хейвен Эмерсон, также был обеспокоен 10-кратным ростом диабета, который поразил 1 из 10.000 человек по результатам эпидемиологического исследования Эмерсон и Ларимор, в котором также обнаружилась сильная связь рафинированного сахара с диабетом [23]. Другие мировые эксперты, в том числе лауреат Нобелевской премии, сэр Фредерик Бантинг, также предположили, что рафинированный сахар может быть основной причиной диабета [9]. С тех пор предпринимаются попытки классифицировать, как углеводы, так и продукты, содержащие их на предмет полезности и безопасности для человеческого организма.

Химическая классификация углеводов. Углеводы понятие собирательное, например, в диетологии, принято сахара классифицировать по характеристикам их молекулярного состава. Данная классификация включает отдельные мономеры (моносахариды) и количество связей. Например, сахароза состоит из двух мономеров, глюкозы и фруктозы, которые связаны гликозидной связью *α-1,2*, имеющую степень полимеризации (*Degree of Polymerisation – DP 1-2*). Химическая классификация углеводов, которую обычно используют диетологи и органы питания [17], выглядит следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Химическая классификация углеводов

Классификация	Подгруппа	Примеры
Сахара (<i>DP 1-2</i>)	Моносахариды Дисахариды Сахарные спирты/ полиолы	Глюкоза, фруктоза Сахароза, лактоза Сорбит, ксилит
Олигосахариды (<i>DP 3-9</i>)	Мальтодекстрины (мальтоолигосахариды) Неперевариваемые олигосахариды Крахмал	Глюкоолигосахариды мальтозы Рафиноза, стахиоза Амилоза, амилопектин
Полисахариды (<i>DP > 9</i>)	Некрахмальные полисахариды Устойчивый крахмал	Пектин, целлюлоза <i>RS</i> типа 1, 2, 3 и 4

Примечание: *DP – Degree of Polymerisation; RS – Resistant Starch*

С химической точки зрения, классификация выглядит достаточно понятной, однако с точки зрения диетологии (то есть как воздействует каждый углевод на здоровье человека) остаются большие вопросы. Например, какие углеводы будет содержать тот или иной сорт меда зависит от ботанического и географического его происхождения (виды цветов, используемых пчелами), а также зависит от климата, обработки и хранения [26]. Практически во всех типах меда фруктоза является углеводом в наибольшей доле, за исключением некоторых видов меда, таких как рапс (*Brassica napus*) и одуванчик (*Taraxacum officinale*), в которых доля глюкозы может быть выше, чем доля фруктозы, и, следовательно, эти виды меда, как правило, имеют быструю кристаллизацию и высокий гликемический индекс [30]. Если разбирать какие углеводы входят в состав меда, то обычно это: фруктоза, глюкоза, сахароза, рамноза, трегалоза, нигеробиоза, изомальтоза, мальтоза, мальтотетраоза, мальтотриоза, мальтулоза, мелезитоза, мелибиоза, нигероза, палатиноза, раффиноза, эрлоза и другие [21]. Соответственно не только концентрация данных углеводов, но и их взаимодействие между собой может по-разному влиять на здоровье человека. Поскольку любая индивидуальная характеристика данного углевода может влиять на его физиологические свойства, ее следует рассматривать в контексте всех других характеристик (таких как: скорость всасывания, реакция инсулина, способность преобразовываться в жирные кислоты и проч.). По этой причине необходимо признать, что рассмотрение одной конкретной характеристики углеводов (например, степени полимеризации) почти всегда приводит к иному выводу о потенциальных последствиях для здоровья человека, чем рассмотрение с «общей» точки зрения конкретных продуктов. В табл. 2 приведены примеры углеводов, а также некоторые выбранные характеристики переваривания (всасывания) и метаболических путей.

Химические и физиологические характеристики сахаров и продуктов

Название углеводов	Метаболический путь	ГИ
Глюкоза	Используется в качестве топлива, хранится в виде гликогена и/или превращается в другие метаболиты	100
Фруктоза	Частично превращается в лактат и глюкозу, используется в качестве топлива или хранится в виде гликогена или липидов	19
Сахароза	См. глюкозу и фруктозу выше	65
Изомальтулоза	См. глюкозу и фруктозу выше	32
Галактоза	Превращение в печени в глюкозу, см. судьбу глюкозы выше	25
Лактоза	См. судьбу глюкозы и галактозы выше	45
Мед	См. глюкозу и фруктозу выше	50
Кленовый сироп	См. глюкозу и фруктозу выше	54
Крахмалы	См. глюкозу выше	40-110
Мальтодекстрины	См. глюкозу выше	110
Мальтоза	См. глюкозу выше	105
Трегалоза	См. глюкозу выше	70
Сорбитол	Превращение печени во фруктозу и глюкозу	4

Примечание: ГИ – гликемический индекс

Чтобы объяснить, как углеводы с аналогичным мономерным составом могут различаться по степени переваривания и всасывания, мы приведем два примера.

Пример № 1: сахароза и изомальтулоза. Дисахариды сахароза и изомальтулоза состоят из двух мономеров глюкозы и фруктозы. Однако связь между двумя мономерами различается. Сахароза имеет связь *α-1,2*, тогда как изомальтулоза имеет связь *α-1,6*. Из-за более стабильной гликозидной связи *α-1,6* гидролиз дисахаридазами тонкого кишечника происходит медленно. В гомогенатах слизистой оболочки тонкой кишки человека скорость гидролиза изомальтулозы составляла 26-45% по сравнению с сахарозой [37]. Результатом является более низкий гликемический и инсулинемический ответ [48].

Пример № 2: амилоза и амилопектиновый крахмал. Можно задаться вопросом, почему наряду с сахарами обсуждается пример крахмала амилозы и амилопектина. Причина включения примера крахмала заключается в том, что сахара (мономеры) будут конечным продуктом для клеток кишечника. В свете общепринятого биохимического определения, что все сахара являются углеводами с *DP 1-2*, не всегда становится ясно, как «мономеры», и «крахмал» поставляют «сахар» в клетки кишечника для всасывания. Однако, при пристальном рассмотрении этого вопроса становится понятно данное явление, так как для расщепления крахмала (например, амилопектина) до глюкозы требуется два вещества, это: 1) вода; 2) фермент: амилаза или декстриназа. С точки зрения метаболических реакций, особенно при сравнении «сахаров» с «крахмалами», хорошо иметь четкое сравнительное представление, что растительный крахмал обычно содержит 20-30% по массе амилозы и 70-80% по массе амилопектина [11]. Интересно, что, несмотря на лишь небольшие различия в содержании амилозы, гидролиз крахмала показывает, что пшеничный крахмал быстрее усваивается, чем картофельный (будучи наиболее устойчивым крахмалом), причем кукурузный и гороховый крахмалы имеют промежуточные значения [38]. Соответственно более логично, в диетологии, классифицировать углеводы не по степени полимеризации, а по степени усвояемости. Например, быстроусвояемые (доступные) углеводы, медленно усваиваемые (доступные) и неперевариваемые (недоступные) углеводы или пищевые волокна [24]. Если перевариваемый и резистентный крахмал являются полисахаридами, состоящими из мономеров глюкозы, и оба присутствуют в крахмалистых продуктах, то они сильно будут влиять на биодоступность сахаров. В результате существует широкий диапазон значений *гликемического индекса* (ГИ) для различных сортов риса, зерновых, картофеля и производных продуктов, от относительно низких до высоких значений [6]. По этой причине невозможно установить общий показатель ГИ для крахмалистых продуктов.

Классификация углеводов по гликемическому индексу. Углеводы способны повышать уровень глюкозы в крови и это свойство часто выражается через ГИ. Высокое значение ГИ относится к сильному повышению уровня глюкозы в крови после приема углеводистой пищи и часто рассматривается в диетологии как менее здоровое питание, тогда как низкое значение ГИ употребляемых продуктов часто рассматривается как полезное для здоровья человека. Важно понимать, что значение ГИ, рассматриваемое в отдельности, не может полностью объяснить физиологическое воздействие продуктов питания на здоровье и болезни человека. Например, прием 5 граммов глюкозы не вызовет измеримой гипергликемии, несмотря на его высокое значение ГИ, равное 100. Однако прием внутрь 50 граммов глюкозы в крови по-

высит ее очень значительно. Таким образом, любое значение ГИ следует интерпретировать в свете потребляемого количества углеводистой пищи. Возможно, поэтому мета-анализы не находят связи потребления сахаров с весом тела [40, 47] и метаболическими заболеваниями [33], так как не конкретный сахар влияет на здоровье человека или его ГИ, а именно потребляемое количество. Более того, энергетические затраты, также играют важную роль в том, как человеческий организм управляет метаболизмом сахаридов. Например, элитные спортсмены циклических видов спорта, такие как профессиональные велосипедисты, потребляют большое количество рафинированных углеводов. Однако они не набирают лишний вес, даже если потребляют более 6500 ккал/день в течение 21 дня [41]. Поэтому логично предположить, что разные подгруппы населения будут по-разному реагировать на количество и вид потребляемых углеводов [20]. Кроме того, необходимо отметить, что на значение ГИ любой углеводистой пищи, сильно влияют другие факторы, например, содержание ингибиторов ферментов (например, ингибиторов *α-амилазы*), общий состав макроэлементов (количество и тип углеводов, жира, белка), содержание и характеристики пищевых волокон (например, растворимые, вязкие, нерастворимые), уровень обработки (например, уровень очистки, такой как отделение отрубей и зародышей во время помолы, что приводит к «очищенной» белой муке), а также матричные эффекты (например, жидкость по сравнению с твердыми продуктами) [11]. Также способ приготовления сильно влияет на ГИ, например, от времени варки картофеля ГИ изменяется от 53 (время варки 8-9 минут), до 101 (время варки 35 минут) [6]. По этой причине важно иметь базовое представление о полном пути метаболизма углевода: тип углеводов → молекулярные характеристики → физиологические аспекты (пищеварение, абсорбция и метаболическая судьба) → влияние на здоровье. Систематические обзоры и мета-анализы *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) показали, что диеты с низким ГИ приводят к снижению/поддержанию веса и клинически значимым улучшениям гликемического контроля (снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,5%), а также улучшение липидов крови и артериального давления по сравнению с диетами с высоким ГИ [18, 27, 50, 52]. Также систематические обзоры и мета-анализы проспективных когортных исследований показали, что диета с низким ГИ связана со снижением заболеваемости диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями с периодом наблюдения до 25 лет [13, 37, 39, 42, 43, 49].

Классификация углеводов по основным постпрандиальным эффектам. Питательные свойства углеводов зависят от их скорости, степени переваривания и всасывания в тонком кишечнике [54]. Тип потребляемого моносахарида и присутствие других пищевых компонентов, таких как жир, пищевые волокна и белок, также влияют на физиологический, постпрандиальный ответ на углеводы. Только такие моносахариды, как глюкоза, фруктоза и галактоза, могут абсорбироваться через активные мембранные транспортные системы. Дисахариды и полисахариды должны быть расщеплены на их моносахаридные компоненты для абсорбции. Источник крахмала, гранулированная структура, а также степень выделения и переработки являются важными факторами, влияющими на переваривание крахмала. Более того, крахмалы с относительно высоким содержанием амилозы, как правило, более устойчивы к перевариванию, чем крахмалы с более высоким содержанием амилопектина. Учитывая это, крахмал можно разделить на быстроусвояемый крахмал (*Rapidly Digestible Starch – RDS*), медленно усваиваемый крахмал (*Slowly Digestible Starch – SDS*) и устойчивый крахмал (*Resistant Starch – RS*) [25]. *RDS* быстро переваривается и всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальных отделах тонкой кишки, что приводит к быстрому повышению уровня глюкозы в крови и, как правило, к последующей гипогликемии. Такое быстрое и значительное повышение уровня глюкозы в крови может в дальнейшем привести к повреждению клеток, тканей и органов [12]. *RS* (который также можно разделить на различные типы (табл. 3) не переваривается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, но ферментируется микрофлорой толстой кишки, производя короткоцепочечные жирные кислоты, которые обеспечивают дополнительную энергию для организма, а также бутират, который полезен для здоровья толстой кишки.

SDS медленно переваривается в тонком кишечнике, обеспечивая устойчивое высвобождение глюкозы с низкой начальной гликемией, а затем медленное и продолжительное высвобождение глюкозы, что приводит к более длительной доступности энергии по сравнению с более быстро усваиваемым крахмалом [54]. На основании всасывания углеводов и их основных постпрандиальных эффектов *Aller* и его соавторы [1] предложили соответствующую классификацию (см. рис.).

Классификация природных крахмалов

Тип крахмала	Пример	Пищеварение в тонком кишечнике
<i>RDS</i>	Свежеприготовленные крахмалистые продукты	Быстрое
<i>SDS</i>	Большинство сырых злаков	Медленное
<i>RS</i> Физически неперевариваемый крахмал Гранулы резистентного крахмала Ретроградный крахмал	Частично измельченные зерна и семена Сырой картофель и банан Охлажденный вареный картофель, хлеб и кукурузные хлопья	Не переваривается Не переваривается Не переваривается

Примечание: *RDS* – Rapidly Digestible Starch; *SDS* – Slowly Digestible Starch; *RS* – Resistant Starch



Рис. Классификация углеводов и их основные постпрандиальные эффекты

Классификация углеводов по качеству. В ряде научных источников принято выделять высококачественные пищевые источники углеводов (цельнозерновые, бобовые или фрукты) [46]. Систематические обзоры и мета-анализы РКИ показали, что режимы питания с упором на: бобовые [34, 49], фрукты [19, 32], цельное зерно (овес и ячмень) [32, 45] приводят к снижению/поддержанию веса, а также к улучшению гликемического контроля, липидов крови и артериального давления. Также систематические обзоры и мета-анализы проспективных когортных исследований показали, что высокое потребление цельного зерна (>15 исследований с участием более 400000 человек с последующим наблюдением до 25 лет), зернобобовых (8 исследований, более 200000 человек со сроком наблюдения до 29 лет) и фрукты (>10 исследований, более 500000 человек со сроком наблюдения до 23 лет) связаны со снижением забо-

леваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также заболеваемости диабетом и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от всех причин [7, 39, 42, 50, 51].

Классификация по энергетической ценности углеводов. Калорийность продуктов, которая указывается на современных пищевых этикетках аналогична оригинальному французскому определению калорийности макронутриентов 1825 года. Калория возникла в исследованиях, касающихся эффективности использования топлива для парового двигателя, и была введена в словари в 1840 году. Это была единственная энергетическая единица в английских словарях и Этуотер (*W.O. Atwater*) в 1887 году ввел эту единицу в свои популярные статьи о еде и таблицы составов пищи. С того времени столь хорошо знакомые нам значения калорийности углеводов (4 ккал/г), белков (4 ккал/г) и жиров (9 ккал/г) не изменились [29]. Однако, так как углеводы понятие собирательное было уточнено количество энергии, получаемое из разных углеводов (см. табл. 4) [22].

Таблица 4

Энергетическая ценность углеводов

Тип углеводов	Калорийность (ккал/грамм)
глюкоза	3,72
сахароза	3,94
крахмал	4,18
не крахмальный полисахарид	1,9
резистентный крахмал	2,2
неперевариваемые олигосахариды	1,9 -2,2
неперевариваемые полиолы	1,4-2,4

Так как энергетический баланс и в настоящее время является фундаментальной теорией в исследованиях ожирения [5], то данная классификация представляет большой практический интерес. Для примера, содержание углеводов в вареном картофеле без кожуры 20 г на 100 г, соответственно энергетическая составляющая углеводов будет $20 \times 4 = 80$ ккал. Однако, хорошо известно, что содержание крахмала в картофеле может сильно варьировать. В общих чертах картофель содержит: ~ 20% сухого вещества, из которых 60–80% – крахмал, а 70–80% этого крахмала – амилопектин и 30-20% амилоза [53]. Доля нерастворимых крахмалов составляет ~ 2%, и этот класс гликанов представлен: целлюлозой, гемицеллюлозой, лигнином, пектином и устойчивым крахмалом *RS* [35]. Остальное составляет глюкоза. Согласно классификации по энергетической ценности углеводов, калорийность картофеля составит: доля крахмала $12 \text{ г} \times 4,18 \text{ ккал} = 50,2 \text{ ккал}$ (доля крахмала $16 \text{ г} \times 4,18 \text{ ккал} = 66,9 \text{ ккал}$); доля сахаров $6 \text{ г} \times 3,72 \text{ ккал} = 22,3 \text{ ккал}$ (доля сахаров $2 \text{ г} \times 3,72 \text{ ккал} = 7,4 \text{ ккал}$); доля нерастворимых гликанов $2 \text{ г} \times 2 \text{ ккал} = 4 \text{ ккал}$. Общая калорийность составляет от 76,5 до 78,3 ккал на 100 грамм продукта. Если применить классификацию углеводов по гликемическому индексу, то получится следующее: GI вареного картофеля составляет 78 [6] и это означает, что из 20 г полученных из картофеля углеводов через 2 часа в крови будет обнаружено $20 \times 0,78 = 15,6 \text{ г} \times 3,72 \text{ ккал} = 58 \text{ ккал} + 4 \text{ ккал}$ (2 ккал \times 2 г из нерастворимого волокна, так как, нерастворимые крахмалы переработаются бактериями толстой кишки и всосутся, превратившись в бутират [10]). Итого с учетом классификации углеводов по GI мы получим 62 ккал на 100 грамм продукта. Если учесть, что GI продукта изменяется от времени приготовления, то при времени варки картофеля 8-9 минут его калорийность составит (GI=53): $20 \text{ г} \times 0,53 = 10,6 \text{ г} \times 3,72 \text{ ккал} = 39,4 \text{ ккал} + 4 \text{ ккал}$ (2 ккал \times 2 г из нерастворимого волокна) = 43,4 ккал. Резюме расчетов показывает (табл. 5), что калорийность углеводистого продукта может лежать достаточно в широком диапазоне.

Таблица 5

Сравнительный анализ расчетов калорийности углеводов вареного картофеля

Подходы к расчётам	Калорийность на 100 грамм (ккал)
Традиционный по <i>Atwater</i>	80
С учетом химической классификации и энергетической ценности	76,5-78,3
С учетом классификации по GI и энергетической ценности	62
С учетом классификации по GI, энергетической ценности и времени приготовления	43,4

Выводы. Молодая наука диетология на заре своего существования принимает химическую классификацию углеводов. По непонятным причинам сахара объявляются «вредными» (хотя ГИ сахаров может варьироваться от 19 до 100), а олигосахариды «полезными» (хотя ГИ олигосахаридов может варьироваться от 40 до 110). *Всемирная организация здравоохранения* (ВОЗ) рекомендует с 2002 года в дневном рационе принимать менее 5% сахаров, что начинает повторять рекомендации по снижению общего количества жиров в рационе. При этом существует множество свидетельств того, что, несмотря на повсеместное распространение рекомендаций по диете с низким содержанием жиров, абсолютное количество потребляемых жиров мало снизилось, в то время как абсолютное количество углеводов и белков увеличивалось до середины 2000-х годов. Хотя эти изменения привели к снижению процентного содержания энергии из жира, общее потребление энергии увеличилось [8]. Руководства по питанию и клинические рекомендации по лечебному питанию при ожирении, диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях претерпели важную модернизацию за последнее десятилетие. Исторически эти рекомендации были сосредоточены на узком допустимом диапазоне распределения макронутриентов (например, 55% энергии из углеводов, 30% из жиров и 15% из белков). Причем в этот момент использовалась исключительно химическая классификация углеводов и эти 55% раскладывались на 5-10% из сахаров и 45-50% из олиго/полисахаридов. По мере того, как больше внимания уделялось качеству (классификация углеводов по качеству), а не количеству углеводов, жиров и белков, этот диапазон становился все шире (45–65% энергии из углеводов (зерновые, бобовые, овощи, фрукты), <35% энергии из жира и 15-20% энергии из белка) [45]. Прогресс продолжился с дальнейшим сдвигом от акцента на отдельных макронутриентах к рекомендациям, основанным на пищевых продуктах и режимах питания. В самых последних клинических рекомендациях по диетотерапии при диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях в США [2, 28], Европе [15] и Канаде [3, 14] уже используется этот подход. Возможно, настало время сместить внимание с макронутриентов (данные подходы не увенчались успехом), на продукты с большой и малой энергетической ценностью и разработать простые классификации, которые будут учитывать специфику, контингент и задачи населения в целом.

Литература

1. Aller E.E., Abete I., Astrup A. Starches, sugars and obesity // *Nutrients*. 2011. №3(3). P. 341–369.
2. American Diabetes Association. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 // *Diabetes Care*. 2019. №42(suppl 1). P. 46–60.
3. Anderson T.J., Gregoire J., Pearson G.J. Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult // *Can J Cardiol*. 2016. №32. P. 1263–1282.
4. Archer E. In Defense of Sugar: A Critique of Diet-Centrism // *Prog Cardiovasc Dis*. 2018. Vol. 61(1). P. 10–19.
5. Arencibia -Albite F. Serious analytical inconsistencies challenge the validity of the energy balance theory // *Heliyon*. 2020. Vol. 6(7). P. e04204.
6. Atkinson F.S., Foster-Powell K., Brand-Miller J.C. International tables of glycemic index and glycemic load values // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. P. 2281–2283.
7. Aune D., Keum N., Giovannucci E. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // *BMJ*. 2016. Vol. 353. P. i2716.
8. Austin G.L., Ogden L.G., Hill J.O. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971-2006 // *Am J Clin Nutr*. 2011. Vol. 93. P. 836–843.
9. Banting F.G. The History of Insulin // *Edinb Med J*. 1929. Vol. 36(1). P. 1–18.
10. Bourassa M.W., Alim I., Bultman S.J., Ratan R.R. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? // *Neurosci Lett*. 2016. Vol. 625. P. 56–63.
11. Brouns F. Saccharide Characteristics and Their Potential Health Effects in Perspective // *F Nutr*. 2020. №7. P. 75.
12. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction // *J. Clin. Invest*. 2003. №112. P. 1788–1790.
13. Cai X., Wang C., Wang S. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Asia Pac J Public Health*. 2015. №27. P. 486–496.
14. Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee / Sievenpiper J.L., Chan C.B., Dworatzek P.D. [et al]. // *Nutrition therapy. Diabetes Can J Diabetes*. 2018. №42(1). P. 64–79.
15. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur Heart J*. 2016. №37. P. 2999–3058.

16. Champ M., Langkilde A.M., Brouns F., Kettlitz B., le Bail Collet Y. Advances in dietary fibre characterisation. 1. Definition of dietary fibre, physiological relevance, health benefits and analytical aspects // *Nutr. Res. Rev.* 2003. №16. P. 71–82.
17. Charles R. Diabetes in the tropics // *BMJ.* 1907. №19. P. 1051–1064.
18. Chiavaroli L., Kendall C.W.C., Braunstein C.R. Effect of pasta in the context of low-glycaemic index dietary patterns on body weight and markers of adiposity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in adults // *BMJ Open.* 2018. №8. P. e019438.
19. Choo V.L., Vigiouliouk E., Blanco Mejia S. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies // *BMJ.* 2018. №363. P. k4644.
20. Clamp L., Hehir A.P., Lambert E.V. Lean and obese dietary phenotypes: Differences in energy and substrate metabolism and appetite // *Br J Nutr.* 2015. №114. P. 1724–1733.
21. da Silva P.M., Gauche C., Gonzaga L.V., Costa A.C., Fett R. Honey: Chemical composition, stability and authenticity // *Food Chem.* 2016. №196. P. 309–323.
22. Elia M., Cummings J.H. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates // *Eur J Clin Nutr.* 2007. №61. P. 40–74.
23. Emerson H., Larimore L.D. Diabetes mellitus: a contribution to its epidemiology based chiefly on mortality statistics // *Arch Intern Med (Chic).* 1924. №34. P. 585–630.
24. Englyst H.N., Kingman S.M., Cummings J.H. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions // *Eur. J. Clin. Nutr.* 1992. №46 (Suppl. 2). P. 33–50.
25. Englyst K.N., Liu S., Englyst H.N. Nutritional characterization measurement of dietary carbohydrates // *Eur J Clin Nutr.* 2007. № 61(1). P. 19–39.
26. Escuredo O., Dobre I., Fernández-González M., Seijo M.C. Contribution of botanical origin and sugar composition of honeys on the crystallization phenomenon // *Food Chemistry.* 2014. №149. P. 84–90.
27. Evans C.E., Greenwood D.C., Threapleton D.E. Glycemic index, glycemic load, and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Clin Nutr.* 2017. №105. P. 1176–1190.
28. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol // *J Am Coll Cardiol.* 2019. №73. P. 3168–3209.
29. Hargrove J.L. Does the history of food energy units suggest a solution to "Calorie confusion"? // *Nutr J.* 2007. №6. P. 44.
30. Hills S.P., Mitchell P., Wells C., Russell M. Honey Supplementation and Exercise: A Systematic Review // *Nutrients.* 2019. №11(7). P. 1586.
31. Hollænder P.L., Ross A.B., Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies // *Am J Clin Nutr.* 2015. №102. P. 556–572.
32. Huang H., Chen G., Liao D. Effects of berries consumption on cardiovascular risk factors: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials // *Sci Rep.* 2016. №6. P. 23–25.
33. Khan T.A., Sievenpiper J.L. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes // *Eur J Nutr.* 2016. №55(2). P. 25–43.
34. Kim S.J., de Souza R.J., Choo V.L. et al. Effects of dietary pulse consumption on body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Clin Nutr.* 2016. №103. P. 1213–1223.
35. Kita A. The influence of potato chemical composition on crisp texture // *Food Chem.* 2002. №76. P. 173–179.
36. Lina B.A., Jonker D., Kozianowski G. Isomaltulose (Palatinose): a review of biological and toxicological studies // *Food Chem Toxicol.* 2002. №40. P. 1375–1381.
37. Livesey G., Livesey H. Coronary heart disease and dietary carbohydrate, glycemic index, and glycemic load: dose-response meta-analyses of prospective cohort studies // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019. №3. P. 52–69.
38. Martens B.M.J., Gerrits W.J.J., Bruininx E.M.A.M., Schols H.A. Amylopectin structure crystallinity explains variation in digestion kinetics of starches across botanic sources in an in vitro pig model // *J Anim Sci Biotechnol.* 2018. №91. P. 2–13.
39. Reynolds A., Mann J., Cummings J. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses // *Lancet.* 2019. №393. P. 434–445.
40. Rippe J.M., Angelopoulos T.J. Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding // *Nutrients.* 2016. №8(11). P. 697.
41. Saris W.H., van Erp-Baart M.A., Brouns F. Study on food intake energy expenditure during extreme sustained exercise: the Tour de France // *J SportsMed.* 1989. №10(1). P. 26–31.
42. Schwingshackl L., Hoffmann G., Lampousi A.M. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Eur J Epidemiol.* 2017. №32. P. 363–375.

43. Schwingshackl L., Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013. №23. P. 699.
44. Shen X.L., Zhao T., Zhou Y. Effect of oat β -glucan intake on glycaemic control and insulin sensitivity of diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients*. 2016. №8. P. 39.
45. Sievenpiper J.L., Dworatzek P.D. Food and dietary pattern-based recommendations: an emerging approach to clinical practice guidelines for nutrition therapy in diabetes // *Can J Diabetes*. 2013. №37. P. 51–57.
46. Sievenpiper J.L. Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: the importance of carbohydrate quality over quantity // *Nutr Rev*. 2020. №78(Suppl.1). P. 69–77.
47. Te Morenga L., Mallard S., Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies // *BMJ*. 2012. №346. P. e7492.
48. van Can J.G., Ijzerman T.H., van Loon L.J., Brouns F., Blaak E.E. Reduced glycaemic and insulinaemic responses following isomaltulose ingestion: implications for postprandial substrate use // *Br J Nutr*. 2009. №102. P. 1408–1413.
49. Vigiouliou E., Blanco Mejia S., Kendall C.W. Can pulses play a role in improving cardiometabolic health? Evidence from systematic reviews and meta-analyses // *Ann N Y Acad Sci*. 2017. №1392. P. 43–57.
50. Vigiouliou E., Nishi S.K., Wolever T.M.S. Point: glycemic index an important but oft misunderstood marker of carbohydrate quality // *CFW*. 2018. №63. P. 158–164.
51. Wang X., Ouyang Y., Liu J. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies // *BMJ*. 2014. №349. P. g4490.
52. Zafar M.I., Mills K.E., Zheng J. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Am J Clin Nutr*. 2019. №110. P. 891–902.
53. Zeeman S.C., Kossmann J., Smith A.M. Starch: its metabolism, evolution, and biotechnological modification in plants // *Annu Rev Plant Biol*. 2010. №61. P. 209–234.
54. Zhang G., Hamaker B.R. Slowly digestible starch: concept, mechanism, and proposed extended glycemic index // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr*. 2009. №49. P. 852–867.

References

1. Aller EE, Abete I, Astrup A, Martinez JA, van Baak MA. Starches, sugars and obesity. *Nutrients*. 2011;3(3):341-69.
2. American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):46-60.
3. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82.
4. Archer E. In Defense of Sugar: A Critique of Diet-Centrism. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(1):10-9.
5. Arencibia-Albite F. Serious analytical inconsistencies challenge the validity of the energy balance theory. *Heliyon*. 2020;6(7):e04204.
6. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2281-3.
7. Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2016;353:i2716.
8. Austin GL, Ogden LG, Hill JO. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971-2006. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(4):836-43.
9. Banting FG. The History of Insulin. *Edinb Med J*. 1929;36(1):1-18.
10. Bourassa MW, Alim I, Bultman SJ, Ratan RR. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health? *Neurosci Lett*. 2016;625:56-63.
11. Brouns F. Saccharide Characteristics and Their Potential Health Effects in Perspective. *Front Nutr*. 2020;7:75.
12. Brownlee M. A radical explanation for glucose-induced beta cell dysfunction. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1788-90.
13. Cai X, Wang C, Wang S. Carbohydrate Intake, Glycemic Index, Glycemic Load, and Stroke: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(5):486-96.
14. Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, Freeze C, Williams SL. Nutrition Therapy. *Can J Diabetes*. 2018;42:64-79.

15. Catapano AL, Graham I, De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
16. Champ M, Langkilde AM, Brouns F, Kettlitz B, Collet Yle B. Advances in dietary fibre characterisation. 1. Definition of dietary fibre, physiological relevance, health benefits and analytical aspects. *Nutr Res Rev*. 2003;16(1):71-82.
17. Charles R. Diabetes in the tropics. *BMJ*. 1907;19:1051-64.
18. Chiavaroli L, Kendall CWC, Braunstein CR. Effect of pasta in the context of low-glycaemic index dietary patterns on body weight and markers of adiposity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in adults. *BMJ Open*. 2018;8(3):e019438.
19. Choo VL, Vigiouliouk E, Blanco Mejia S. Food sources of fructose-containing sugars and glycaemic control: systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies. *BMJ*. 2018;363:k4644.
20. Clamp L, Hehir AP, Lambert EV, Beglinger C, Goedecke JH. Lean and obese dietary phenotypes: differences in energy and substrate metabolism and appetite. *Br J Nutr*. 2015;114(10):1724-33.
21. da Silva PM, Gauche C, Gonzaga LV, Costa AC, Fett R. Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food Chem*. 2016;196:309-23.
22. Elia M, Cummings JH. Physiological aspects of energy metabolism and gastrointestinal effects of carbohydrates. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:40-74.
23. Emerson H, Larimore LD. Diabetes mellitus: a contribution to its epidemiology based chiefly on mortality statistics. *Arch Intern Med (Chic)* 1924;34:585-630.
24. Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr*. 1992;46:33-50.
25. Englyst KN, Liu S, Englyst HN. Nutritional characterization and measurement of dietary carbohydrates. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:19-39.
26. Escuredo O, Dobre I, Fernández-González M, Seijo MC. Contribution of botanical origin and sugar composition of honeys on the crystallization phenomenon. *Food Chem*. 2014;149:84-90.
27. Evans CE, Greenwood DC, Threapleton DE, Gale CP, Cleghorn CL, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1176-90.
28. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-e350.
29. Hargrove JL. Does the history of food energy units suggest a solution to "Calorie confusion"? *Nutr J*. 2007;6:44.
30. Hills SP, Mitchell P, Wells C, Russell M. Honey Supplementation and Exercise: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(7):1586.
31. Hollænder PL, Ross AB, Kristensen M. Whole-grain and blood lipid changes in apparently healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):556-72.
32. Huang H, Chen G, Liao D, Zhu Y, Xue X. Effects of Berries Consumption on Cardiovascular Risk Factors: A Meta-analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016;6:23-5.
33. Khan TA, Sievenpiper JL. Controversies about sugars: results from systematic reviews and meta-analyses on obesity, cardiometabolic disease and diabetes. *Eur J Nutr*. 2016;55(2):25-43.
34. Kim SJ, de Souza RJ, Choo VL. Effects of dietary pulse consumption on body weight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(5):1213-23.
35. Kita A. The influence of potato chemical composition on crisp texture. *Food Chemistry*. 2002;76(2):173-9.
36. Lina BA, Jonker D, Kozianowski G. Isomaltulose (Palatinose): a review of biological and toxicological studies. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(10):1375-81.
37. Livesey G, Livesey H. Coronary Heart Disease and Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, and Glycemic Load: Dose-Response Meta-analyses of Prospective Cohort Studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(1):52-69.
38. Martens BMJ, Gerrits WJJ, Bruininx EMAM, Schols HA. Amylopectin structure crystallinity explains variation in digestion kinetics of starches across botanic sources in an in vitro pig model. *J Anim Sci Biotechnol*. 2018;91:2-13.
39. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *The Lancet*. 2019;393:434-45
40. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Relationship between Added Sugars Consumption and Chronic Disease Risk Factors: Current Understanding. *Nutrients*. 2016;8(11):697.

41. Saris WH, van Erp-Baart MA, Brouns F, Westerterp KR, ten Hoor F. Study on food intake and energy expenditure during extreme sustained exercise: the Tour de France. *Int J Sports Med.* 1989;10:26-31.
42. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(5):363-75.
43. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):699-706.
44. Shen XL, Zhao T, Zhou Y, Shi X, Zou Y, Zhao G. Effect of Oat β -Glucan Intake on Glycaemic Control and Insulin Sensitivity of Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2016;8(1):39.
45. Sievenpiper JL, Dworatzek PD. Food and dietary pattern-based recommendations: an emerging approach to clinical practice guidelines for nutrition therapy in diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37(1):51-7.
46. Sievenpiper JL. Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: the importance of carbohydrate quality over quantity. *Nutr Rev.* 2020;78(1):69-77.
47. Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012;346:e7492.
48. van Can JG, Ijzerman TH, van Loon LJ, Brouns F, Blaak EE. Reduced glycaemic and insulinaemic responses following isomaltulose ingestion: implications for postprandial substrate use. *Br J Nutr.* 2009;102(10):1408-13.
49. Vigiouliou E, Blanco Mejia S, Kendall CW, Sievenpiper JL. Can pulses play a role in improving cardiometabolic health? Evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1392(1):43-57.
50. Vigiouliou E, Nishi SK, Wolever TMS, Sievenpiper JL. Point: Glycemic index'an important but oft misunderstood marker of carbohydrate Cereal Foods World. 2018;63(4):158-64.
51. Wang X, Ouyang Y, Liu J. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ.* 2014;349:g4490.
52. Zafar MI, Mills KE, Zheng J. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(4):891-902.
53. Zeeman SC, Kossmann J, Smith AM. Starch: its metabolism, evolution, and biotechnological modification in plants. *Annu Rev Plant Biol.* 2010;61:209-34.
54. Zhang G, Hamaker BR. Slowly digestible starch: concept, mechanism, and proposed extended glycemic index. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49(10):852-67.

Библиографическая ссылка:

Мирошников А.Б., Форменов А.Д., Смоленский А.В. Современное представление о гидратах углерода: интегративный обзор // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-8.pdf> (дата обращения: 10.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-8*

Bibliographic reference:

Miroshnikov AB, Formenov AD, Smolensky AV. Sovremennoe predstavlenie o gidratah ugleroda: integrativnyj obzor [Modern concept of carbon hydrates: integrative review]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2021 [cited 2021 Feb 10];1 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-8

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ОЦЕНКА ХАОТИЧЕСКОЙ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ ТРЕМОРА ЮНОШЕЙ БАСКЕТБОЛИСТОВ В УСЛОВИЯХ СТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Д.В. БЕЛОЩЕНКО, К.П. ЩИПИЦИН, Я.Н. НУВАЛЬЦЕВА, О.И. ПОРОСИНИН

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
ул. Ленина, д.1, г. Сургут, 628400, Россия, e-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Аннотация. Исследования деятельности нервно-мышечной системы человека продолжают оставаться актуальными для многих научных направлений, включая нормальную и патологическую физиологию, физическую культуру и спорт, биомеханику и т.д. Применение различного рода нагрузок в исследованиях позволяет выявлять диапазон физиологических возможностей организма человека, его адаптационные механизмы и их регулирование. В связи с этим нами ставилась **цель исследования:** установить особенности динамики поведения параметров тремора юношей (в возрасте от 18 до 20 лет) пяти команд студентов-баскетболистов в условиях влияния статической нагрузки. Фиксация непроизвольных микродвижений пальцев правой руки – тремор – осуществлялась с помощью прибора «Тремограф». Сигналы смещения конечности $x_1=x_1(t)$ и их обработка (получение производной от x_1 , т.е. $x_2=v(t)=dx_1/dt$ – координата скорости перемещения пальца) осуществлялись с помощью программных продуктов на базе электронно-вычислительной машины с использованием быстрого преобразования Фурье и Wavelett анализа (Моррета). Полученные в ходе исследования данные были обработаны **методами** классической статистики «Statistica 10» с использованием критериев Shapiro-Wilk's W test для $n < 50$ и Wilcoxon matched pair test. Были составлены матрицы парных сравнений выборок параметров треморограмм (ТМГ) для 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента. Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар k выборок, получаемых параметров ТМГ у каждого испытуемого. В **результате исследования** при расчете матриц парных сравнений выборок ТМГ у тренированных испытуемых мы получили не более 4% пар k совпадений выборок в спокойном состоянии и около 7% в условиях статической нагрузки, однако у лиц без физической подготовки мы наблюдали другую динамику: количество пар k совпадений выборок ТМГ всегда было гораздо больше, как в спокойном состоянии, так и в условиях статической нагрузки. **Выводы.** В ходе исследования было установлено, что параметры тремора ($x_1(t)$, $x_2(t)=dx_1/dt$, и $x_3(t)=dx_2/dt$), демонстрируют неповторимую динамику, которую невозможно изучать в рамках традиционной науки, т.е. детерминизма или стохастики. Из 105 пар независимых выборок ТМГ 96-93% пар k сравнения этих выборок демонстрируют отсутствие возможности их отнесения к одной генеральной совокупности. Разработанный метод персональной оценки параметров тремора у тренированных и нетренированных испытуемых может быть использован в физиологии труда, физической культуре и спорте, реабилитации, в персонализированной медицине для оценки степени различий в состоянии любой динамической системы в норме, а также при патологии.

Ключевые слова: тремор, статическая нагрузка, хаос-самоорганизация, критерий Вилкоксона.

ASSESSMENT OF THE CHAOTIC DYNAMICS OF THE TREMOR PARAMETERS IN YOUNG BASKETBALL PLAYERS UNDER STATIC LOAD CONDITIONS

D.V. BELOSHCHENKO, K.P. SHCHIPITSIN, YA.N. NUVALTSEVA, O.I. POROSININ

Surgut State University, Lenin Ave., 1, Surgut, Russia, 628400, e-mail: d.beloshhenko@mail.ru

Abstract. Research into the activity of the human neuromuscular system continues to remain relevant for many scientific areas, including normal and pathological physiology, physical culture and sports, biomechanics, etc. The use of various kinds of loads in research reveals the range of physiological capabilities of the human body, its adaptive mechanisms and their regulation. **The research purpose** was to establish the peculiarities of the dynamics of the behavior of the parameters of tremor in young men (aged 18 to 20) of five teams of basketball students under the influence of a static load. Recording of involuntary micromovements of the fingers of the right hand - tremor - was carried out using the "Tremograph" device. Limb displacement signals $x_1=x_1(t)$ and their processing (obtaining a derivative of x_1 , i.e., $x_2=v(t)=dx_1/dt$ is the coordinate of the finger movement speed) were carried out using software products based on an electronic computer with using fast Fourier transform and Wavelett analysis (Morrett). The data obtained in the course of the study were processed by **the methods** of classical statistics «Statistica 10» using the Shapiro-Wilk's W test for $n < 50$ and Wilcoxon matched pair test. Matrices of paired comparisons of samples of tremorogram parameters (TMG) were compiled for 15 series of repetitions of TMG samples, 15 samples in each series of the experiment. The regularity of the change in the number of

"coincidences" of pairs of k samples, obtained by the TMG parameters for each subject was established. **As a result of the study**, when calculating matrices of paired comparisons of TMG samples in trained subjects, we received no more than 4% of pairs of k matches of samples in a calm state and about 7% in conditions of static load, however, in persons without physical training, we observed some different dynamics: the number of pairs k matches there have always been much more TMG samples, both in a calm state and under static load conditions. **Conclusions.** During the study, it was found that the tremor parameters ($x_1(t)$, $x_2(t)=dx_1/dt$, and $x_3(t)=dx_2/dt$) demonstrate a unique dynamic that cannot be studied within the framework of traditional science, i.e. determinism or stochastics. Of the 105 pairs of independent TMG samples, 96-93% of pairs k of comparison of these samples demonstrate the impossibility of assigning them to one general population. The developed method of personal assessment of tremor parameters in trained and untrained subjects can be used in labor physiology, physical culture and sports, rehabilitation, in personalized medicine to assess the degree of differences in the state of any dynamic system in normal conditions, as well as in pathology.

Keywords: tremor, static load, chaos-self-organization, Wilcoxon test.

Введение. Исследования деятельности *нервно-мышечной системы* (НМС) человека продолжают оставаться актуальными для многих научных направлений, включая нормальную и патологическую физиологию, биомеханику, биофизику, физиологию труда, физической культуры и спорта, реабилитации и т.д. Применение различного рода нагрузок в исследованиях позволяет выявлять диапазон физиологических возможностей организма человека, его адаптационные механизмы и их регулирование. Характер изменений, связанных с малоподвижным образом жизни, изучение корреляционных взаимоотношений функциональных систем организма в спокойном состоянии и при выполнении физических упражнений у тренированных и нетренированных испытуемых представляют несомненный интерес. Такая информация может обеспечить прогноз физиологических изменений в организме человека уже во взрослом состоянии, оценить качество жизни у тренирующегося человека.

Проведение исследований, основанных на изучении состояния НМС под влиянием различного рода физических нагрузок, а также в зависимости от степени физической тренированности организма юношей, несомненно, является актуальным и должно внести свой вклад в развитие биомеханики спорта, физиологии спорта и биофизики сложных систем.

В соответствии с вышеизложенным, **целью настоящей работы** является установить особенности динамики поведения параметров тремора юношей баскетболистов в условиях влияния статической нагрузки.

Объекты и методы исследования. Для исследования была привлечена группа юношей (в возрасте от 18 до 20 лет) пяти команд в количестве 15 студентов-баскетболистов 3×3 , которые имели среднюю квалификацию и первый разряд по баскетболу. У испытуемых регистрировались параметры тремора с помощью биофизического измерительного комплекса, разработанного в лаборатории биокибернетики и биофизики сложных систем при СурГУ.

Установка включает: металлическую пластинку, которая крепится к указательному пальцу испытуемого, токовихревой датчик, усилитель, аналого-цифровой преобразователь и компьютер с оригинальным программным обеспечением. Регистрация сигналов смещения конечности $x_1=x_1(t)$ и их обработка (получение производной от x_1 , т.е. $x_2=v(t)=dx_1/dt$) осуществлялась с помощью программных продуктов на базе электронно-вычислительной машине с использованием *быстрого преобразования Фурье* и *Wavelett* анализа (Моррета) для представления непериодических сигналов в виде непрерывной функции $x=x(t)$ [9-12].

Показатели тремора регистрировались без нагрузки (сидя в комфортном положении испытуемым закреплялась металлическая пластинка размером 5×5 см на указательный палец кисти верхней правой конечности, после чего было необходимо удерживать палец в статическом положении над токовихревым датчиком на расстоянии 1-2 мм.) и в условиях статических нагрузок, которые представляли собой удержание груза в 300 г, подвешенного на указательном пальце кисти в течение 5 секунд. Испытуемые проходили эксперимент 15 раз без нагрузки и столько же в условиях статических нагрузок. Перед испытуемыми стояла задача удержать палец в пределах заданной области, осознанно контролируя его неподвижность.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программного пакета «*Statistica 10*». Проверка данных на соответствие закону нормального распределения оценивалась на основе вычисления критерия Шапиро – Уилка (для $n < 50$), дальнейшие исследования производились методами непараметрической статистики (критерий Вилкоксона). Были составлены матрицы парных сравнений выборок параметров *треморграмм* (ТМГ) для 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента. Устанавливалась закономерность изменения числа «совпадений» пар k выборок, получаемых параметров ТМГ у каждого испытуемого. Систематизация материала и представленных результатов расчетов выполнялась с применением программного пакета электронных таблиц *Microsoft EXCEL*.

Результаты исследования. Изначально был выполнен статистический анализ динамики параметров ТМГ (для 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента в координатах $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику) у группы испытуемых. С помощью анали-

затора сигналов в каждой выборке ТМГ (5 сек. регистрации) были получены 500 значений координат $x_i=x_i(t)$ – положение пальца по отношению к датчику для всех 15-ти серий эксперимента. Таким образом для одного испытуемого было получено 15 выборок ТМГ с более чем 500 точек ТМГ в каждой выборке из всех 15-ти выборок (всего значений 112500 ТМГ) [1-3, 9]. Далее производился их анализ с помощью различных методов.

Для проверки эффекта Еськова-Зинченко были рассчитаны матрицы парных сравнений выборок для всех 15-ти серий повторов выборок ТМГ по 15 выборок в каждой серии эксперимента (всего 225 пар сравнения, из которых независимых 105). Результаты попарного сравнения средних значений рангов (достигнутых уровней значимости) параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у испытуемого С.Е.Р. с помощью непараметрический критерий Вилкоксона (т.к. данные параметров ТМГ распределены ненормально ($P=0,001$)) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Матрица парных сравнений 15-ти выборок параметров ТМГ (координат $x_i=x_i(t)$) тренированного испытуемого С.Е.Р. до нагрузки при повторных экспериментах ($N=15$) с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*Wilcoxon Signed Ranks Test*), число совпадений $k=2$

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	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
4	0,00	0,01	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,55
9	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00
10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
11	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
13	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00		0,02	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02		0,00
15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

Примечание: p – достигнутый уровень значимости (критическим уровнем принят $p<0,05$)

В этой табл. 1 можно видеть, что число k пар сравнения ТМГ (такие две выборки можно отнести к одной генеральной совокупности) невелико ($k=2$). Это означает, что каждая вновь полученная выборка ТМГ для одного (конкретного) испытуемого не может быть похожа (статистически) на предыдущую выборку ТМГ. Все выборки непрерывно и хаотически изменяются, изменяются и их статистические функции $f(x_i)$. Однако встречается такое значение $k=2$ (Z -число одинаковых k во всех 15-ти матрицах) из всех 15 серий повторов эксперимента 4-5 раз (рис. 1-2).

Подобные результаты были получены и при сравнении всех 15-ти серий выборок (по 15 в каждой) ТМГ у тренированного испытуемого (С.Е.Р.) после статических нагрузок. В этом случае число возможных совпадений пар (их отнесения к одной генеральной совокупности) возросло. Если максимум «совпадений» для 15-ти измерений (до нагрузки) мы имели $k=4$ (рис. 1) и $k_{cp}=1,86$, то после статической нагрузки $k=7$ (рис. 2) и $k_{cp}=3,27$. Обратим внимание, что увеличение числа «совпадений» пар k выборок ТМГ после статической нагрузки наблюдается у всех тренированных испытуемых. Это может являться важной характеристикой адаптационных закономерностей поведения хаотической динамики ТМГ именно у лиц с хорошей физической подготовкой, что может характеризовать степень физической подготовленности и отличие спортсмена от человека без физической подготовки (при этом речь идет о мужском населении Югорского Севера РФ) [11-13]. Все это доказывает реальность эффекта Еськова-Зинченко в треморографии. Одновременно, это расширяет область примеров неустойчивости выборок x_i параметров гомеостаза организма человека, находящегося в различных физических состояниях.

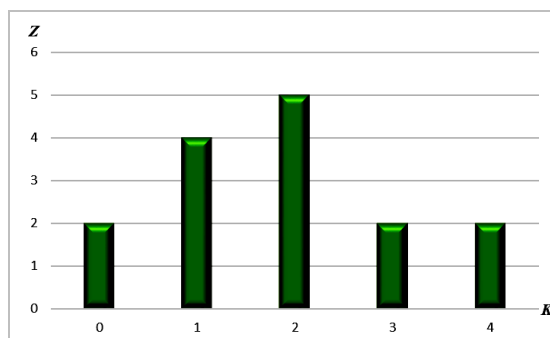


Рис. 1. Гистограмма распределения Z общего числа пар совпадений выборок k для каждого числа k из 15-ти серий измерений параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у тренированного испытуемого С.Е.Р. до нагрузки (по 15 выборок ТМГ в каждой из 15-ти серий), где Z -число одинаковых k в матрицах

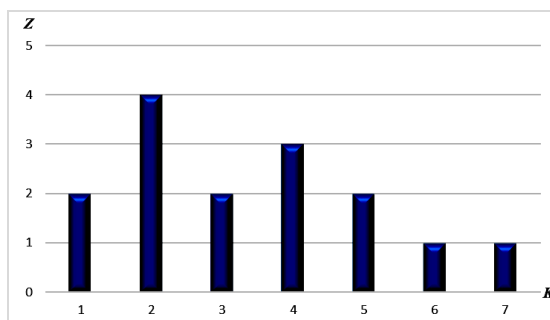


Рис. 2. Гистограмма распределения Z общего числа пар совпадений выборок k для каждого числа k из 15-ти серий измерений параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у тренированного испытуемого С.Е.Р. в условиях статических нагрузок (по 15 выборок ТМГ в каждой из 15-ти серий), где Z -число одинаковых k в матрицах

Общая тенденция изменения значений k и Z (общего числа пар совпадений выборок k для каждого числа k) из 15-ти серий измерений параметров координат $x_i=x_i(t)$ ТМГ у испытуемого С.Е.Р. до и после статических нагрузок (по 15 выборок ТМГ в каждой из 15-ти серий) представлены на рис. 1 и 2. Здесь k – это число пар выборок, которые (пары) можно отнести к одной генеральной совокупности, при условии регистрирования подряд. Отсюда следует, что число k пар выборок ТМГ, невелико. Иными словами, 15 измерений (по 5 секунд) ТМГ показывает невозможность совпадения $f(x)$ при попарном сравнении (105 пар) двух ближайших ТМГ. Функции $f(x)$ до и после статических нагрузок могут демонстрировать совпадения (для пар ТМГ) не более 0-6% от общего числа [4-9].

Заключение. Тремор является характерным примером хаотической динамики поведения параметров нервно-мышечной системы человека, как сложной биосистемы *complexity*. Параметры тремора ($x_1(t)$, $x_2(t)=dx_1/dt$, и $x_3(t)=dx_2/dt$), демонстрируют неповторимую динамику, которую невозможно изучать в рамках традиционной науки, т.е. детерминизма или стохастики. Мы предлагаем новую процедуру оценки влияния статической нагрузки на параметры пострального тремора (расчет матриц парных сравнений выборок ТМГ) путем расчета числа «совпадений» двух любых пар из одного числа измерений N [9-13]. Разработанный метод персональной оценки параметров тремора у тренированных и нетренированных испытуемых может быть использован в физиологии труда, физической культуре и спорте, реабилитации, в персонализированной медицине для оценки степени различий в состоянии любой динамической системы в норме и при патологии.

Литература

1. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Еськов В.В., Иляшенко Л.К. Эвристическая работа мозга и искусственные нейронные сети // Биофизика. 2019. Т. 64, № 2. С. 388–395.
2. Зилов В.Г., Еськов В.В., Фудин Н.А. Экспериментальное обоснование иерархической организации хаоса в нервно-мышечной физиологии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, №1. С. 133–136.
3. Пятин В.Ф., Еськов В.В., Филатова О.Е., Башкатова Ю.В. Новые представления о гомеостазе и эволюции гомеостаза // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019. Т. 28, № 1. С. 21–27.
4. Betelin V.B., Eskov V.M., Galkin V.A., Gavrilenko T.V. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems // Doklady Mathematics. 2017. Vol. 95, №1. P. 92–94.

5. Eskov V.V., Filatova O.E., Gavrilenko T.V., Gorbunov D.V. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity // *Biophysics*. 2017. Vol. 62, №6. P. 961–966.
6. Eskov V.V., Gavrilenko T.V., Eskov V.M., Vochmina Yu.V. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity // *Technical Physics*. 2017. Vol. 62, №11. P. 1611–1616.
7. Filatova D.U., Veraksa A.N., Berestin D.K., Streltsova T.V. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure // *Human Ecology*. 2017. №8. P. 15–20.
8. Filatova O.E., Eskov V.V., Filatov M.A., Ilyashenko L.K. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements // *Russian Journal of Biomechanics*. 2017. Vol. 21, №3. P. 224–232.
9. Filatova O.E., Bazhenova A.E., Grigorieva S.V., Ilyashenko L.K. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect // *Biophysics*. 2018. Vol. 63, №2. P. 262–267.
10. Ilyashenko L.K., Bazhenova A.E., Berestin D.K., Grigorieva S.V. Chaotic dynamics parameters of the tremograms at the stress exposure // *Russian Journal of Biomechanics*. 2018. Vol. 22, №1. P. 62–71.
11. Khadartsev A.A., Nesmeyanov A.A., Eskov V.M., Filatov M.A., Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports // *Integrative medicine international*. 2017. Vol. 4. P. 57–65.
12. Zilov V.G., Eskov V.M., Khadartsev A.A., Eskov V.V. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017. Vol. 163, №1. P. 4–8.
13. Zilov V.G., Khadartsev A.A., Ilyashenko L.K., Eskov V.V., Minenko I.A. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018. Vol. 165, №4. P. 415–418.

References

1. Es'kov VM, Pjatin VF, Es'kov VV, Ilyashenko LK. Jevristicheseskaja rabota mozga i iskusstvennyje neyronnye seti [Heuristic brain work and artificial neural networks]. *Biofizika*. 2019;64(2):388-95. Russian.
2. Zilov VG, Es'kov VV, Fudin NA. Jeksperimental'noe obosnovanie ierarhicheskoj organizacii haosa v nervno-myshečnoj fiziologii [Experimental substantiation of the hierarchical organization of chaos in neuromuscular physiology]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2019;26(1):133-6. Russian.
3. Pjatin VF, Es'kov VV, Filatova OE, Bashkatova JuV. Novye predstavlenija o gomeostaze i jevoljucii gomeostaza [New ideas about homeostasis and the evolution of homeostasis]. *Arhiv klinicheskoj i jeksperimental'noj mediciny*. 2019;28(1):21-7. Russian.
4. Betelin VB, Eskov VM, Galkin VA, Gavrilenko TV. Stochastic Volatility in the Dynamics of Complex Homeostatic Systems. *Doklady Mathematics*. 2017;95(1):92-4.
5. Eskov VV, Filatova OE, Gavrilenko TV, Gorbunov D.V. Chaotic Dynamics of Neuromuscular System Parameters and the Problems of the Evolution of Complexity. *Biophysics*. 2017;62(6):961-6.
6. Eskov VV, Gavrilenko TV, Eskov VM, Vochmina YuV. Static Instability Phenomenon in Type-Three Secretion Systems: Complexity. *Technical Physics*. 2017;62(11):1611-6.
7. Filatova DU, Veraksa AN, Berestin DK, Streltsova TV. Stochastic and chaotic assessment of human's neuromuscular system in conditions of cold exposure. *Human Ecology*. 2017;8:15-20.
8. Filatova OE, Eskov VV, Filatov MA, Ilyashenko LK. Statistical instability phenomenon and evaluation of voluntary and involuntary movements. *Russian Journal of Biomechanics*. 2017;21(3):224-32.
9. Filatova OE, Bazhenova AE, Grigorieva SV, Ilyashenko LK. Estimation of the Parameters for Tremograms According to the Eskov–Zinchenko Effect. *Biophysics*. 2018;63(2):262-7.
10. Ilyashenko LK, Bazhenova AE, Berestin DK, Grigorieva SV. Chaotic dynamics parameters of the tremograms at the stress exposure. *Russian Journal of Biomechanics*. 2018;22(1):62-71.
11. Khadartsev AA, Nesmeyanov AA, Eskov VM, Filatov MA, Pab W. Fundamentals of chaos and self-organization theory in sports. *Integrative medicine international*. 2017;4:57-65.
12. Zilov VG, Eskov VM, Khadartsev AA, Eskov VV. Experimental confirmation of the effect of "Repetition without repetition" N.A. Bernstein. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;163(1):4-8.
13. Zilov VG, Khadartsev AA, Ilyashenko LK, Eskov VV, Minenko IA. Experimental analysis of the chaotic dynamics of muscle biopotentials under various static loads. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018;165(4):415-8.

Библиографическая ссылка:

Белощенко Д.В., Шипицын К.П., Нувальцева Я.Н., Поросинин О.И. Оценка хаотической динамики параметров тремора юношей баскетболистов в условиях статической нагрузки // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание*. 2021. №1. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-9.pdf> (дата обращения: 15.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-9*

Bibliographic reference:

Beloshchenko DV, Shchipitsin KP, Nuvaltseva YN, Porosinin OI. Ocenka haoticheskoj dinamiki parametrov tremora junoshej basketbolistov v uslovijah staticheskoj nagruzki [Assessment of the chaotic dynamics of the tremor parameters in young basketball players under static load conditions]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 15];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-9

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ИНДУЦИБЕЛЬНОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ОРГАНОВ ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И КИШЕЧНО-АССОЦИИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ИНКОРПОРИРОВАНИЯ ОБЕДНЕННОГО УРАНА

З.А. ВОРОНЦОВА, Э.Ф. КУДАЕВА, Е.Е. ИВАНОВА, С.С. СЕЛЯВИН

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

Аннотация. Актуальность. При воздействии на организм обедненного урана фактор времени имеет большое значение для тканей, обладающих высокой скоростью обновления, на проявление и выраженность его эффектов, а лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками кишок, является основным защитным иммунологическим барьером. **Цель исследования** – обосновать индуцибельный характер во взаимодействии органов интестинальной системы и кишечечно-ассоциированной лимфоидной ткани после однократного инкорпорирования обедненного урана в отдаленные сроки. **Материалы и методы исследования.** В экспериментальном исследовании, проведенном на 162 белых лабораторных крысах-самцах, из которых 27 контрольных, а остальные 135 испытывали воздействие водного раствора оксидов обедненного урана в дозе 0,01 мг на 100 г массы при однократном естественном приеме вместо воды, были выявлены количественные и качественные изменения исследуемых критериев. Объект исследования – проксимальные фрагменты тощей кишки и дистальные – толстой, размером 1,3-1,5 см, соответственно, извлеченные спустя один, три и шесть мес. от начала эксперимента сразу после декапитации крыс. В работе использованы общегистологические, специальные, гистохимические и иммуногистохимические методы для выявления основных критериев, определяющих симптоматику состояний. **Результаты и их обсуждение.** Диагностические признаки поражения тонкой и толстой кишок характеризуются ограниченным набором типовых тканевых реакций и требуют сопоставления с клиническими данными. Биопсийный материал должен быть проанализирован на уровне слизистых оболочек кишок, которые являются диагностическими для выявления состояний и особенно кишечечно-ассоциированной лимфоидной ткани. Ведущими критериями в диагностике является оценка состояния щеточной каемки столбчатых энтероцитов и присутствие внутриэпителиальных лимфоцитов, несмотря на то, что они встречаются в состоянии нормы, но их число изменяется при нарушениях. Важным звеном, контролирующим функциональность кишечной иммунной системы, являются эпителиальные бокаловидные клетки, а продуцируемый ими секрет может быть модифицирован иммунокомпетентными клетками, определяющими в совокупности мукозальный иммунитет. **Заключение.** Таким образом, кинетический характер взаимодействий определил индуцибельность регуляторных механизмов.

Ключевые слова: обедненный уран, тощая кишка, толстая кишка, слизистая оболочка, интраэпителиальные лимфоциты.

INDUCIBILITY OF INTERACTIONS OF ORGANS OF THE INTESTINAL SYSTEM AND INTESTINAL-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE AFTER INCORPORATION OF DEPLETED URANIUM

Z.A. VORONTSOVA, E.F. KUDAEVA, E.E. IVANOVA, S.S. SELYAVIN

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Russian Federation,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: z.vorontsova@mail.ru

Abstract. Relevance. When exposed to depleted uranium, the time factor is of great importance for tissues having a high rate of renewal, manifestation and severity of its effects, and lymphoid tissue associated with the mucous membranes of the intestines is the main protective immunological barrier. **The research purpose** is to substantiate the inductive character in the interaction of the organs of the intestinal system and intestinal-associated lymphoid tissue after a single incorporation of depleted uranium in a distant period. **Materials and methods.** In an experimental study conducted on 162 white laboratory male rats, of which 27 were control, and the remaining 135 were exposed to an aqueous solution of depleted uranium oxides at a dose of 0.01 mg per 100 g of mass with a single natural intake instead of water, quantitative and qualitative changes in the test criteria were revealed. The subject of the study is proximal fragments of the jejunum and distal fragments of the colon, measuring 1.3-1.5 cm, respectively, extracted one, three and six months from the beginning of the experiment immediately after decapitation of rats. The work used general histological, special, histochemical and immunohistochemical methods to identify the main criteria that determine the symptoms of conditions. **Results**

and its discussion. Diagnostic signs of small and large intestine lesions are characterized by a limited set of typical tissue responses and require comparison with clinical data. Biopsy material should be analyzed at the level of intestinal mucosa. It is diagnostic to detect conditions and especially intestinal-associated lymphoid tissue. The leading criteria in diagnosis are the assessment of the state of the brush chamber of columnar enterocytes and the presence of intraepithelial lymphocytes, despite the fact that they occur in the normal state, but their number varies with disorders. An important link that controls the functionality of the intestinal immune system is the epithelial goblet cells, and the secret they produce can be modified by immunocompetent cells that determine the cumulative mucosal immunity. **Conclusion.** Thus, the kinetic nature of the interactions determined the inducibility of regulatory mechanisms.

Keywords: depleted uranium, jejunum, large intestine, mucous membrane, intraepithelial lymphocytes.

Актуальность. Изучение воздействия радионуклидов при поступлении их в организм представляет теоретическое и практическое значение. Условия для инкорпорирования радионуклидов определяются в ходе профессиональной деятельности у работников ядерно-химического производства, а также вследствие возникновения различных внештатных ситуаций. Среди жителей загрязненных территории значительно чаще встречаются болезни системы крови. При поступлении радионуклидов во внутреннюю среду организма возникает эндогенное радиационное воздействие, при этом, в процесс восстановления вовлекаются многочисленные системы, оценка состояния которых будет способствовать выявлению их взаимосвязей на уровне морфологических критериев, в том числе иммунологической активности, что считается одной из фундаментальных медико-биологических проблем [3, 8, 9, 10]. Уран и его соединения находят разнообразное применение во многих сферах человеческой деятельности [11]. Его практическое использование связано с возможностью осуществления непрерывного ядерного деления в результате цепной реакции ^{235}U в процессе обогащения им природного, используемого в ядерных боезарядах и в топливных элементах для реакторов атомных электростанций. В настоящее время стало предметом обсуждения применение обедненного урана (ОУ) при изготовлении сердечников для бронированных снарядов. В последние годы опубликовано достаточно много сообщений о значительной опасности для окружающей среды и здоровья человека боевого использования снарядов с ОУ. Причинная значимость эффектов облучения ОУ не установлена, однако известны случаи нарушения здоровья людей, проживающих в зонах вооруженных конфликтов, где использовались, содержащие его боеприпасы, которые в виде оксидов вместе с водой попадали в организм [10, 11]. Фактор времени имеет большое значение для тканей, обладающих высокой скоростью обновления, поскольку развивающиеся во времени восстановительные реакции могут также оказать существенное влияние на проявление и выраженность эффектов. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками кишок, является основным защитным иммунологическим барьером при инкорпорировании обедненного урана естественным путем в виде водного раствора оксидов вместо воды.

Цель исследования – обосновать индуцибельный характер во взаимодействии органов кишечной системы и кишечной-ассоциированной лимфоидной ткани после однократного инкорпорирования обедненного урана в отдаленные сроки.

Материалы и методы исследования. В экспериментальном исследовании, проведенном на 162 белых лабораторных крысах-самцах, из которых 27 контрольных, а остальные 135 испытывали воздействие водного раствора оксидов обедненного урана в дозе 0,01 мг на 100 г массы при однократном естественном приеме вместо воды, были выявлены количественные и качественные изменения исследуемых критериев. Крыс содержали в стандартных условиях вивария, на принятом пищевом рационе и режиме. Эксперимент проведен в соответствии с Приложением 4 к приказу № 755 МЗ СССР от 12.08.1977 и Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609 ЕЕС).

Объект исследования – проксимальные фрагменты тощей кишки и дистальные – толстой, размером 1,3-1,5 см, соответственно, извлеченные спустя один, три и шесть месяцев от начала эксперимента сразу после декапитации крыс. При проведении гистохимических реакций на криостатных срезах фрагментов тощей и толстой кишок, был выявлен ряд ферментов: *щелочная фосфатаза (ЩФ)*, *сукцинатдегидрогеназа (СДГ)*, *лактатдегидрогеназа (ЛДГ)*, *глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ)*, затем с помощью компьютерной утилиты *Optika Micro Image Analysis Software En. Ver 1.0*. была проведена морфометрическая автоматическая оценка плотности распределения ферментов на основе видеосканов микрообъектов в программе Image J с последующей трансформацией в восьмибитное изображение для получения объективной цифровой оценки маркированного черно-белого изображения, эквивалентного максимальной хромности, выраженной в условных единицах и соответствующей изменению их активности. Для обзорной характеристики и подсчета интраэпителиальных лимфоцитов микротомные срезы тощей и толстой кишок окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимический метод использовали для определения *маркера пролиферации – Ki-67 (ab15580)* и *апоптоза – Bcl-2 (ab59348)*. Альциановым синим окрашивали бокаловидные клетки, основным коричневым – тучные. ШИК-реакций были выявлены клетки Панета. Плазмциты собственной пластинки слизистых оболочек кишок визуализирова-

лись при окраске по Романовскому-Гимза. Статистический анализ полученных результатов был проведен с помощью методов вариационной статистики, корреляционного и адаптометрического анализа по степени скоррелированности исследуемых критериев с использованием пакета прикладных программ *Statistica 10.0 for Windows* корпорации *StatSoft-Russia*, *GraphPad Prism 6 for Windows* корпорации *GraphPad Software*, США, *Microsoft Office Exelle 2016*.

Результаты и их обсуждение. Биоэффект ОУ констатировал дисгармонию функциональности ферментов эпителия кишок в хронодинамике эксперимента в зависимости от отдаленности сроков. Долговременный ферментативный диссонанс в эпителии кишок с гетерогенной направленностью явился индуцирующим фактором в развитии нарушений метаболического гомеостаза. Плотность распределения ферментов определила функциональность эпителиального пласта как первого барьерного образования. Ссылаясь на градиент активности ферментов, можно отметить, что в эпителии тощей кишки максимальную активность проявила ЩФ, возрастая на 47%, а в толстой кишке – СДГ повышением на 45%, определившие спустя три месяца после воздействия ОУ усиление проницаемости мембран щеточной каемки энтероцитов и активацию энергетического метаболизма колоноцитов, соответственно. Их высокая чувствительность способствовала гетерогенному перераспределению других, определяющих в совокупности нарушение гомеостаза (рис. 1).

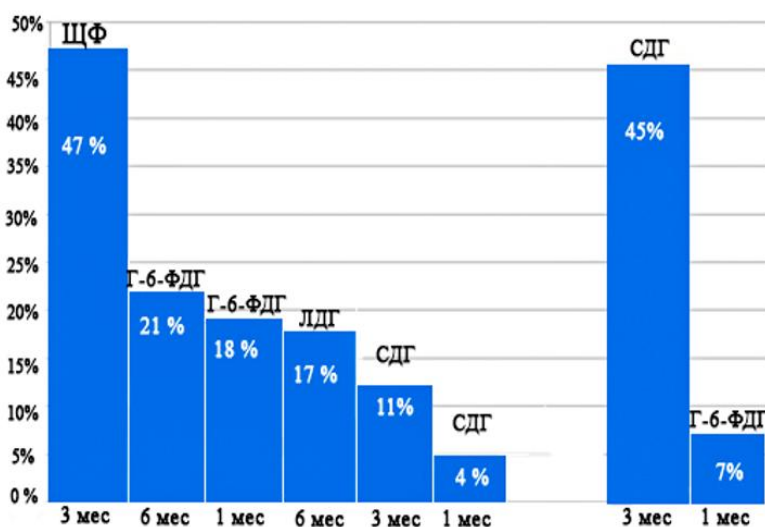


Рис. 1. Иерархичность градиента активности ферментов

Активность ЩФ исчерпанной каемки энтероцитов в системе трансмембранного переноса можно считать показателем усиленного поступления токсических соединений ОУ, что в последствии привело к ряду взаимосвязанных событий, направленных на усиление барьерных реакций первого уровня, выражающихся активным высвобождением муцинового геля бокаловидными клетками с максимальной плотностью его распределения на поверхности эпителия [5], и активизацией второго – проявлением реактивности клеточных компонентов собственной пластинки слизистой оболочки. Защитная функция слизистой оболочки тощей кишки в эксперименте была отмечена и проявлялась во взаимодействии всех гистохимических критериев, определивших транспортные, метаболические, восстановительные и адаптивные процессы в условиях отдаленных последствий однократного применения водного раствора оксидов ОУ. Необходимо отметить, что спустя три месяца после инкорпорирования ОУ снижались уровни активности ряда ферментов, в большей степени Г-6-ФДГ на фоне пролиферативной активности с эффектом повышения $Ki-67^+$ -клеток и одновременным снижением $Vcl-2^+$ -энтероцитов, а также разбалансированием корреляционных связей, в совокупности предполагающая развитие окислительного стресса. Также было отмечено перераспределение антигенпредставляющих клеток стромы собственной пластинки ворсинок с пиковым повышением плазматических клеток почти в три раза и достоверным снижением макрофагов, принимающих участие в профессиональной реализации иммунного ответа, как реакцию на радиотоксический эффект ОУ [6]. Отсутствие в собственной пластинке слизистой оболочки плазматических клеток может свидетельствовать о наличии общего варибельного иммунодефицита.

В тощей кишке патогенетически значимая роль в реализации эффектов ОУ принадлежит изменениям клеточного метаболизма на уровне щеточной каемки столбчатых энтероцитов. Снижение показателей в реакциях на СДГ энтероцитов могло привести к накоплению метаболитов и определить переход энергообеспечения на гликолитический уровень. В толстой кишке энергетический обмен отмечен повышением показателей СДГ спустя три месяца, однако, спустя шесть месяцев наблюдалось снижение СДГ и Г-6-ФДГ на фоне супрессивного иммунологического статуса слизистой оболочки с

нетипичным возникновением лимфоидных узелков в подслизистой с деформацией стенки кишки, а также с направленной инфильтрацией межкрипталльной стромы в 40% случаев. Данные эффекты являются естественной реакцией этой сложной саморегулирующейся системы, обусловленные гиперкомпенсацией радиотоксического поражения с выраженностью нарушений через шесть месяцев после воздействия ОУ, а в тощей кишке раньше – спустя три месяца по максимальной совокупности факторов, предопределяющих повышенную чувствительность. Необходимо отметить значение муцинового геля, плотность распределения которого достоверно снижалась спустя один месяц, а в остальные сроки показатели были на уровне контроля и наполненные бокаловидные клетки преобладали, исключая усиление поверхностного барьера слизистой оболочки толстой кишки.

Динамичность показателей антигенпредставляющих клеток собственной пластинки слизистой оболочки тощей кишки констатировала разнонаправленный характер биоэффектов ОУ. Во все отдаленные сроки после воздействия ОУ отмечена интенсивная пенетрация в эпителиальный пласт малых лимфоцитов и дегрануляция тучных клеток, при этом спустя один месяц после воздействия было констатировано достоверное повышение общего числа интраэпителиальных лимфоцитов, а спустя три и шесть месяцев отмечено повышение числа митотических клеток и активная пенетрация лимфоцитов в эпителий крипт тощей кишки, однако, общее число интраэпителиальных лимфоцитов в эти сроки было снижено, что может быть обосновано исследованиями, доказывающими миграцию лимфоцитов в красный костный мозг – это было отмечено при воздействии факторов радиационной природы, где рассматривалось двоякое действие, с одной стороны – неспецифическое или стрессорное, а с другой – специфическое для каждого фактора [1]. Инфильтрированность эпителия лимфоцитами определяла эффективность иммунного ответа спустя один месяц, который способствовал запуску совокупности взаимодействий с другими иммунокомпетентными клетками, поэтому снижение ИЛ спустя три и шесть месяцев могло привести к ослаблению иммунного ответа с поддержанием механизмов защиты за счет активизированных клеток врожденного иммунитета [6].

В проведенном эксперименте специфичность реакций тучных клеток определялась при их дегрануляции и на этом фоне повышением числа $Ki-67^+$ – клеток спустя три и шесть месяцев, а также плазмоцитозом (рис. 3) и гипертрофией клеток Панета через три месяца (рис. 2), определяя локальный ответ на воздействие ОУ. В толстой кишке специфичность ответа на воздействие ОУ выражалась дегрануляцией тучных клеток и повышением $Ki-67^+$ – клеток спустя три месяца, но в отличие от тощей кишки не наблюдался плазмоцитоз. Тучные клетки способны оказывать влияние на широкий спектр физиологических процессов благодаря своей способности активироваться посредством «иммунных» и «неиммунных» стимулов. Можно отметить, что биологически активные вещества тучных клеток, оказывали разнонаправленное действие на один и тот же процесс, что определило многообразие и особенности их регуляторных свойств в эксперименте. Судя по эффектам, вакуолизованные тучные клетки высвобождали гистамин, а дегранулированные – гепарин, регуляторно подчеркивая радиопротективный характер, причем, необходимо отметить, что число вакуолизованных тучных клеток было снижено во все исследуемые сроки. Учитывая отсутствие триптазы в тучных клетках слизистой оболочки кишок и низкие показатели числа их вакуолизованных типов, предположительно высвобождающих гистамин, можно констатировать их участие в поддержании механизмов защиты. Они проявлялись возрастанием общего числа тучных клеток и перераспределением их морфофункциональных типов, а также рекрутированием лимфоцитов в эпителий, причем, на разную глубину, определяя степень поражения. Возможно, в инициации и управлении иммунным ответом исследованных органов-мишеней наряду с лимфоцитами в равной степени вносят свой вклад тучные клетки. В работах Е.О. Баглай и В.В. Гусельниковой было доказано, что активные тучные клетки, даже при незначительном повышении их числа эффективно воздействуют на выживание и пролиферацию В-лимфоцитов, а также способствуют их дифференцировке в плазматические клетки, что совпадало с результатами наших исследований. Эти события являются решающими в индукции иммунного ответа [14]. В свою очередь активированные лимфоциты вызывали дегрануляцию тучных клеток, являющихся мощным индуктором иммунофагоцитарного звена, что также описано в работах [2, 7, 4, 13].

Учитывая, что одной из актуальных современных проблем является поиск веществ, способных защитить клетки от радиотоксического действия ОУ, доказано действие углеводного полимера β -(1→3)-D-глюкана, как эффективного защитного средства от окислительного стресса, который был вызван ОУ [15]. Также выявлена защитная роль ионов цинка в снижении токсичности ОУ, проявляющих протекторный эффект при их введении, снижая концентрацию в почках за счет активизации антиоксидантных систем в организме крыс [12]. В проведенном исследовании отмечен естественный неспецифический эффект, выраженный гипертрофией клеток Панета, в гранулах которых присутствуют ионы цинка, на фоне возникшего окислительного стресса спустя три месяца после инкорпорирования ОУ (рис. 2).

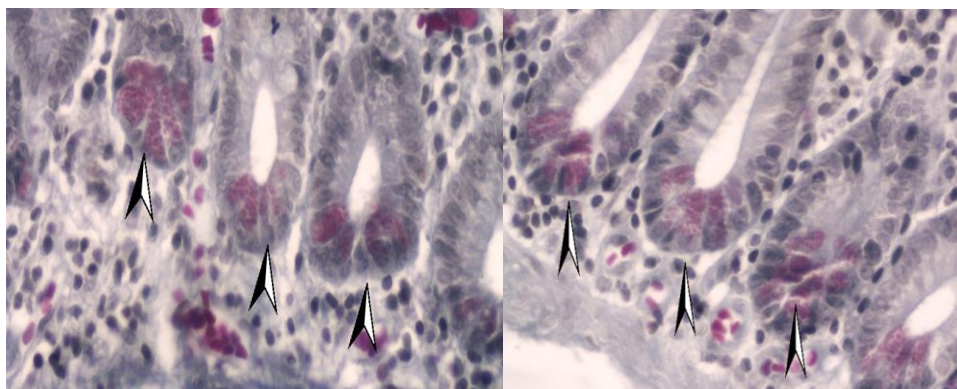


Рис. 2. Тощая кишка. Гипертрофия клеток Панета спустя три месяца после воздействия обедненного урана. ШИК-реакция. Ув. 400

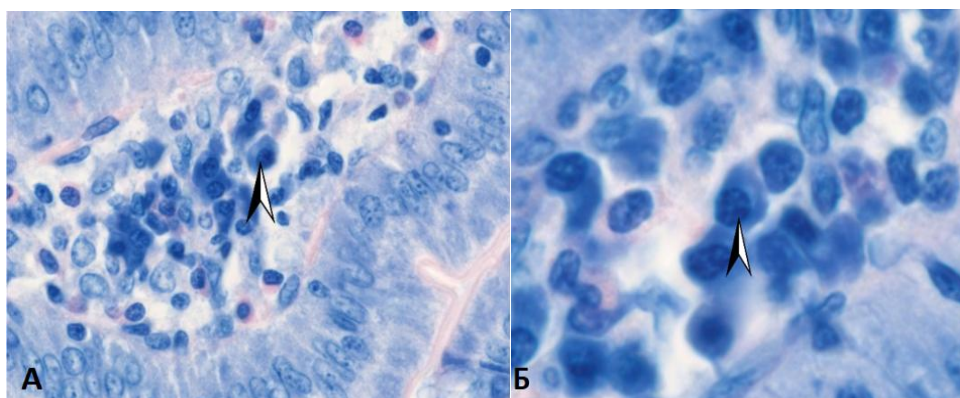


Рис. 3. Тощая кишка. Плазмцитоз спустя три месяца после воздействия обедненного урана. Обозначения: А – Ув. 400; Б – Ув. 600. Окраска по Романовскому-Гимзе

В результате взаимосвязей, прямых и обратных, между тучными и другими иммунокомпетентными клетками собственной пластинки слизистых оболочек осуществлялась контролирующая регуляция местного гомеостаза, определяющая силу ответа на фоне радиотоксического воздействия ОУ. Регуляторная роль тучных клеток проявлялась протекторно как в норме, так и в развитии патологического процесса эффектами дегрануляции в хронодинамике проведенного эксперимента. Таким образом, развитие иммунного ответа является защитным механизмом и следствием обширных функциональных связей между иммунокомпетентными клетками, ассоциированными с их активизацией, пролиферацией и дифференцировкой.

Анализируя морфологические признаки начального периода поражения, можно констатировать, что механизм действия урана является результатом сложного переплетения структурных и функциональных нарушений, возникающих в результате прямого воздействия или опосредованно, или при взаимодействии.

Заключение. Таким образом, даже при однократном воздействии ОУ можно наблюдать признаки причинных поражений с пролонгированным нарушением барьерной системы кишок, выражающимся снижением плотности муцинового геля, распределенного по поверхности эпителия, а также снижением опустошенных бокаловидных клеток за счет повышения наполненных, в совокупности определивших уязвимость первой линии барьера спустя один мес. после воздействия, с усилением его в последующие сроки.

Особенности ответных реакций исследованных критериев подчеркивали их чувствительность и определяли избирательность сложившихся адаптивных состояний в хронодинамике отдаленных сроков после инкорпорирования водного раствора оксидов ОУ с диагностической спецификой в пролонгированности эффектов. Мобильное постоянство лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками кишок обеспечивало защиту, регуляторно контролируя с эффектами синергизма или антогонизма. Таким образом, кинетический характер взаимодействий определил индуцибельность регуляторных механизмов.

Литература

1. Арташян О.С. Система тучных клеток при действии на организм экстремальных факторов: автореф. дис. ... к.б.н. Екатеринбург, 2006. 23 с.
2. Баглай Е.О., Дубиков А.И. Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуновоспалительных заболеваний // Научно-практическая ревматология. 2015. Т.53, №2. С. 182–189.
3. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология / пер. с англ.; под ред. Т.П. Мосоловой. Москва: Лаборатория знаний, 2018. Т. 4. 320 с.
4. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // Морфология. 2000. Т. 117, № 2 С. 86–92.
5. Воронцова З.А., Иванова Е.Е., Кудаева Э.Ф. Морфологическая оценка состояния бокаловидных клеток кишок крыс при воздействии обедненного урана. Однораловские морфологические чтения: сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием. М.: Научная книга, 2019. С. 38–42.
6. Воронцова З.А., Кудаева Э.Ф. Клеточные реакции слизистой оболочки органов интестинальной системы после уранового инкорпорирования // Морфологические ведомости. 2019. Т.28, №1. С. 9–15
7. Гусельникова В.В., Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э. Тучные клетки тимуса как посредники в системе нейроиммунных взаимодействий // Медицинский академический журнал. 2013. Т. 13, № 3. С. 53–64.
8. Загуменнова О.Н., Малышева Е.В., Гулин А.В. Оценка состояния клеточного иммунитета у жителей, проживающих на загрязненной радионуклидами территории // Вестник ТГУ. 2011. Т. 16, №1. С. 313–315.
9. Кудаева Э.Ф., Воронцова З.А. Иммунотропные эффекты обедненного урана в реакциях слизистых оболочек интестинальной системы // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, № 2. С. 61–64.
10. Ушаков И.Б., Бобровницкий И.П., Нагорный С.Н. Организационно-методологические подходы к оценке и профилактике влияния неблагоприятных факторов внешней среды на здоровье человека. Здоровье здорового человека. Научные основы организации здравоохранения, восстановительной и экологической медицины: рук-во. Москва, 2016. С. 194–205.
11. Faa A., Gerosa C., Fanni D. Depleted uranium and human health // Current Medicinal Chemistry. 2018. Vol. 25, № 1. P. 49–64. DOI: 10.2174/0929867324666170426102343.
12. Hao Y., Ren J., Liu J. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats // Clin. Pharmacol. Toxicol. 2012. Vol. 111. P. 402–410.
13. Nagasaka A., Matsue H., Matsushima H. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells // Eur J Immunol. 2008. Vol. 38. P. 489–499.
14. Merluzzi S., Frossi B., Gri G. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA secreting plasma cells // Blood. 2010. Vol. 115, №7. P. 2810.
15. Pourahmad J., Fatemeh S., Farahnaz T. Protective effects of fungal β -(1 \rightarrow 3)-D-glucan against oxidative stress cytotoxicity induced by depleted uranium in isolated rat hepatocyte // Human & Experimental Toxicology. 2011. Vol. 30, №3. P. 173–181.

References

1. Artashjan OS. Sistema tuchnyh kletok pri dejstvii na organizm jekstremal'nyh faktorov [The system of mast cells under the action of extreme factors on the body: abstract of the PhD thesis] [dissertation]. Ekaterinburg; 2006. Russian.
2. Baglaj EO, Dubikov AI. Tuchnye kletki – kljuchevye uchastniki patogeneza immunovospalitel'nyh zabolevanij [Mast cells-key participants in the pathogenesis of immuno-inflammatory diseases]. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015;53(2):182-9. Russian.
3. Burmester GR, Pecutto A. Nagljadnaja immunologija [Visual immunology]. per. s angl.; pod red. TP. Mosolovoj. Moscow: Laboratorija znani; 2018. Russian.
4. Bykov VL. Razvitie i geterogennost' tuchnyh kletok [Development and heterogeneity of mast cells]. Morfologija. 2000;117(2):86-92. Russian.
5. Voroncova ZA, Ivanova EE, Kudaeva JeF. Morfologicheskaja ocenka sostojanija boka-lovidnyh kletok kishok krysa pri vozdeystvii obednennogo urana [Morphological assessment of the state of the lateral cells of the rat intestines under the influence of depleted uranium]. Odnoralovskie morfologicheskie chtenija: sbornik materialov Vserossijskoj nauchnoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Moscow: Nauchnaja kniga; 2019. Russian.
6. Voroncova ZA, Kudaeva JeF. Kletochnye reakcii slizistoj obolochki organov intesti-nal'noj sistemy posle uranovogo inkorporirovanija [Cellular reactions of the mucous membrane of the organs of the intestinal system after uranium incorporation]. Morfologicheskie vedomosti. 2019;28(1):9-15 Russian.

7. Gusel'nikova VV, Suhorukova EG, Korzhevskij DJe. Tuchnye kletki timusa kak po-sredniki v sisteme nejroimmunnyh vzaimodejstvij [Mast cells of the thymus as mediators in the system of neuroimmune interactions]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2013;13(3):53-64. Russian.

8. Zagumennova ON, Malysheva EV, Gulin AV. Ocenka sostojanija kletocnogo immuniteta u zhitelej, prozhivajushhih na zagrizannoj radionuklidami territorii [assessment of the status of cellular immunity in the population living in the contaminated areas]. *Vestnik TGU*. 2011;16(1):313-5. Russian.

9. Kudaeva JeF, Voroncova ZA. Immunotropnye jeffekty obednennogo urana v reakcijah slizistyh obolochek intestinal'noj sistemy [Vorontsov Immunotropic effects of depleted uranium in the reactions of the mucous membranes of the intestinal system]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2019;26(2):61-4 Russian.

10. Ushakov IB, Bobrovnickij IP, Nagornij SN. Organizacionno-metodologicheskie podhody k ocenke i profilaktike vlijanija neblagoprijatnyh faktorov vneshnej sredy na zdorov'e cheloveka [Organizational and methodological approaches to the assessment and prevention of the impact of adverse environmental factors on human health]. *Zdorov'e zdorovogo cheloveka. Nauchnye osnovy organizacii zdavoohranenija, vosstanovitel'noj i jekologicheskoj mediciny: ruk-vo*. Moscow; 2016. Russian.

11. Faa A, Gerosa C, Fanni D. Depleted uranium and human health. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;25(1):49-64. DOI: 10.2174/0929867324666170426102343

12. Hao Y, Ren J, Liu J. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. *Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2012;111:402-10.

13. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol*. 2008;38:489-99.

14. Merluzzi S, Frossi B, Gri G. Mast cells enhance proliferation of B lymphocytes and drive their differentiation toward IgA secreting plasma cells. *Blood*. 2010;115(7):2810.

15. Pourahmad J, Fatemeh S, Farahnaz T. Protective effects of fungal β -(1 \rightarrow 3)-D-glucan against oxidative stress cytotoxicity induced by depleted uranium in isolated rat hepatocyte. *Human & Experimental Toxicology*. 2011;30(3):173-81.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Кудяева Э.Ф., Иванова Е.Е., Селявин С.С. Индуцибельность взаимодействий органов интестинальной системы и кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани после инкорпорирования обедненного урана // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-10.pdf> (дата обращения: 17.02.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-10*

Bibliographic reference:

Vorontsova ZA, Kudaeva EF, Ivanova EE, Selyavin SS. Inducibility of interactions of organs of the intestinal system and intestinal-associated lymphoid tissue after incorporation of depleted uranium [Inducibility of interactions of organs of the intestinal system and intestinal-associated lymphoid tissue after incorporation of depleted uranium]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Feb 17];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-10.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-10

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>

ИННОВАЦИОННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИГРЫ «ПИТЕРБАСКЕТ»
(краткое сообщение)

А.А. НЕСМЕЯНОВ*, В.В. ЕСЬКОВ**

* Федерация питебаскета Санкт-Петербурга,
Калужский переулок, д.7, оф.95, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия

** ФГУ ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований Российской Академии наук,
пр-т Нахимовский, д. 36, г. Москва, 117218, Россия

Аннотация. Во *введении* показаны особенности игры питебаскет, возможности аппаратно-программного контроля за функциями организма спортсменов разных возрастов. *Цель краткого сообщения* – показать перспективу использования инновационного метода диагностики микрохаотических движений мышц у спортсменов. *Материал и методы исследования.* Использовался акселерометр, состоящий из пьезопластины, закрепленной на металлической подложке, груза, контактной пластины, антивибрационного кабеля, фоторегистратора. Исследования предложенным способом проведено у 134 спортсменов игровых видов спорта, как разрядников (49 человек), так и новичков (85 человек). Установлена значительная разница показателей, которая не достигается при обработке данных обычными статистическими стохастическими способами. Высокая чувствительность методов позволила выявить симптомы утомления и мышечной усталости – на ранних стадиях их развития. *Заключение.* Целесообразно проведение исследований по разработке различных тренажеров для нервно-мышечной системы человека, и использование уже разработанных и подтвержденных на практике различных *индексов физического состояния*, что позволит научно обосновать тренировочный процесс при занятиях питебаскетом.

Ключевые слова: питебаскет, теориях хаоса и самоорганизации систем, программно-аппаратный комплекс, спортсмены.

INNOVATIVE MEDICAL SUPPORT OF THE GAME "PITERBASKET"
(short report)

A.A. NESMEYANOV*, V.V. ESKOV**

* Federation of peterburskaia St. Petersburg,
Kaluzhsky pereulok, 7, office 95, Saint Petersburg, 191015, Russia

** Research Institute of System Research of the Russian Academy of Sciences,
Nakhimovsky, 36, Ave., Moscow, 117218, Russia

Abstract. The introduction shows the features of the game peterbasket, the possibilities of hardware and software control over the functions of the body of athletes of different ages. *The purpose of the brief report* is to show the prospects of using an innovative method for diagnosing microchaotic muscle movements in athletes. *Material and methods of research.* We used an accelerometer consisting of a piezo plate mounted on a metal substrate, a load, a contact plate, an anti-vibration cable, and a photo recorder. *The proposed method of research* was carried out in 134 athletes of game sports, both dischargers (49 people) and beginners (85 people). There is a significant difference in the indicators, which is not achieved when processing data by conventional statistical stochastic methods. The high sensitivity of the methods allowed us to identify the symptoms of fatigue and muscle fatigue-at the early stages of their development. *Conclusion.* It is advisable to conduct research on the development of various simulators for the human neuromuscular system, and the use of various indices of physical condition that have already been developed and confirmed in practice, which will allow you to scientifically justify the training process when practicing peterbasket.

Keywords: peterbasket, theories of chaos and self-organization of systems, software and hardware complex, athletes.

Введение. История возникновения игры «Питебаскет» детально изложена в серии статей и монографий [4].

Игровые виды спорта, в частности, *питебаскет* – имеют особенности, характеризующиеся активацией практически всех *функциональных систем организма*: нервно-мышечной, вестибулярной, сердечно-сосудистой, дыхательной и др.

В настоящее время имеются подходы к программно-аппаратной диагностике возрастных изменений показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, что особо актуально в связи с различными возрастными занимающихся этим игровым видом спорта. Эти способы диагностики основаны на изучении интервалов устойчивости биологических динамических систем при реализации компарментно-кластерного подхода в рамках новой *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС) систем, определения в них постоянства непостоянного, присущего всем системам [1-3].

Были разработаны принципы тренировки спортсменов на основе ТХС [5]. Определено значимое участие *зрительного анализатора*, обеспечивающего прицеливание при бросках мяча, а также *стереоскопическое зрение*, способствующее ориентации в пространстве. Особое значение в тренировочном и соревновательном процессе имеет состояние опорно-двигательного аппарата (локомоторики). Отдельные функциональные звенья опорно-двигательной системы имеют различные по величине характерные времена (частоты) быстрогодействия и релаксации.

Цель краткого сообщения – показать перспективу инновационного метода диагностики микрохаотических движений мышц у спортсменов.

Материал и методы исследования. При оценке локомоторных функций применялись различные виды датчиков (*индукционные, пьезо-, токовихревые*). Так, для регистрации движений в лучезапястном суставе использовался *трансформаторный датчик* перемещений, устройства в виде *«тензометрического угломера»*. Точность показаний *индукционных* или *пьезоэлектрических датчиков* зависит от частоты регистрируемых процессов, а использование *тензодатчиков* требует наличие усилителя с высоким коэффициентом усиления. Эти недостатки устранены в приборах на основе *фотопреобразователя* или оптического датчика.

Наибольшие частоты в спектре импульсных последовательностей в нервных волокнах составляют сотни или единицы тысяч герц, что соответствует периодам 0,001-0,01 секунды. Длительность развития напряжения в мышечном волокне составляет 0,01-0,3 секунды, что соответствует частотам единиц и десятков герц. Период действия мотонейронного пула равен приблизительно 0,1 секунды.

Обработка информации (ограниченной совокупности изучаемых параметров порядка и расстояний между их центрами) инструментами, разработанными в рамках ТХС, – позволила установить начальные изменения достаточно рано и проследить их в течение длительного времени. Разработаны диагностические критерии, дающие возможность спортивному врачу совместно с тренером дозировать физические нагрузки.

Использовался акселерометр, состоящий из пьезопластины, закрепленной на металлической подложке, груза, контактной пластины, антивибрационного кабеля, фоторегистратора.

Повторные исследования предложенным способом 134 спортсменов игровых видов спорта, как разрядников (49 человек), так и новичков (85 человек) показало существенную разницу показателей, которая не достигается при обработке данных обычными статистическими (стохастическими) способами. Высокая чувствительность методов позволит выявить *симптомы утомления, мышечной усталости* – на ранних стадиях их развития.

На рисунке слева (а) – регистрация микродвижений правой руки в покое, справа – после воздействия тихой музыки на слуховой рецептор (б).

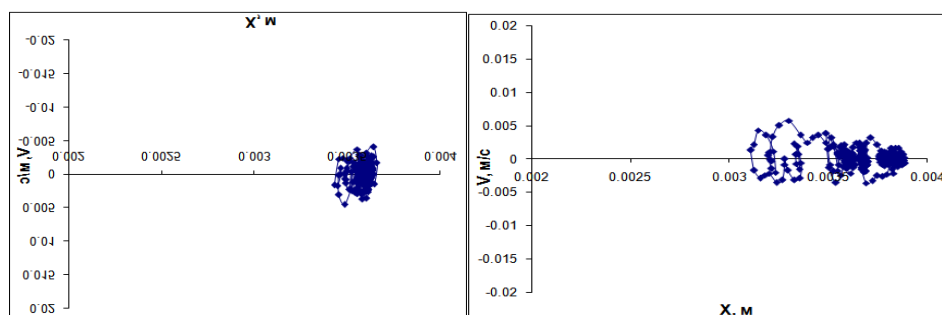


Рис. Регистрация микродвижений мышц руки до и после звукового раздражения

Заключение. Перспективно проведение исследований по разработке тренажеров для нервно-мышечной системы человека, а также использование уже разработанных и подтвержденных на практике различных *индексов физического состояния*, что позволит научно обосновать тренировочный процесс при занятиях *иттербаскетом*.

Литература

1. Еськов В.М., Филатова О.Е., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Новые методы изучения интервалов устойчивости биологических динамических систем в рамках компартментно-кластерного подхода // Вестник новых медицинских технологий. 2004. Т. 11, № 3. С. 5–6.
2. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Багаутдинов Ш.М., Четкин А.В. Постоянство непостоянного в тезиограммах препаратов крови (к стандартизации исследований кристаллизации биологических жидкостей) // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 4. С. 7–13.
3. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3 (309). С. 48–51.
4. Несмеянов А.А., Хадарцев А.А., Кожемов А.А. Питербаскет и здоровье человека: Монография. 2-у изд., испр. и доп. / Под ред. Хадарцева А.А. Тула: ООО «ТППО», 2016. 214 с.
5. Хадарцев А.А., Несмеянов А.А., Еськов В.М., Кожемов А.А., Фудин Н.А. Принципы тренировки спортсменов на основе теории хаоса и самоорганизации // Теория и практика физической культуры. 2013. № 9. С. 87–93.

References

1. Es'kov VM, Filatova OE, Fudin NA, Hadarcev AA. Novye metody izuchenija intervalov ustojchivosti biologicheskikh dinamicheskikh sistem v ramkah kompartmentno-klasternogo podhoda [New methods for studying stability intervals of biological dynamic systems within the framework of the compartment-cluster approach]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2004;11(3):5-6. Russian.
2. Kidalov VN, Hadarcev AA, Bagautdinov ShM, Chechetkin AV. Postojanstvo nepostojannogo v teziogrammah preparatov krovi (k standartizacii issledovaniy kristallizacii biologicheskikh zhidkостей) [Persistence is not permanent in asiagraph blood products (for standardization studies of the crystallization of biological fluids)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2008;15(4):7-13. Russian.
3. Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Hadarcev AA, Iljashenko LK. Avtomatizacija diagnostiki vozrastnyh izmenenij parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. Medicinskaja tehnika. 2018;3(309):48-51. Russian.
4. Nesmejanov AA, Hadarcev AA, Kozhemov AA. Piterbasket i zdorov'e cheloveka: Monografiya [Peterbasket and human health: Monografiya]. 2-у izd., ispr. i dop. Pod red. Hadarceva AA. Tula: ООО «ТППО»; 2016. Russian.
5. Hadarcev AA, Nesmejanov AA, Es'kov VM, Kozhemov AA, Fudin NA. Principy trenirovki sportsmenov na osnove teorii haosa i samoorganizacii [Principles of training athletes on the basis of the theory of chaos and self-organization]. Teorija i praktika fizicheskoj kul'tury. 2013;9:87-93. Russian.

Библиографическая ссылка:

Несмеянов А.А., Еськов В.В. Инновационное медицинское обеспечение игры «Питербаскет» (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021. №1. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-11.pdf> (дата обращения: 01.03.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-11*

Bibliographic reference:

Nesmeyanov AA, Eskov VV. Innovacionnoe medicinskoe obespechenie igry «Piterbasket» (kratkoe soobshhenie) [Innovative medical support of the game «Peterbasket» (short report)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Mar 01];1 [about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/3-11.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-1-3-11

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/e2021-1.pdf>