

Периодическое теоретическое и научно-практическое издание

ISSN 2075-4094

DOI 10.24412/issn.2075-4094

**ВЕСТНИК НОВЫХ
МЕДИЦИНСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ.
Электронное издание**
* * *
**JOURNAL OF NEW
MEDICAL
TECHNOLOGIES,
eEdition**

Том 15, №3, 2021

16+

RUSSIA, TULA

Форма периодического распространения: сетевое издание. 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.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Тульский государственный университет,
Тульская региональная общественная организация содействия развитию науки и техники "Академия медико-технических наук".

ИЗДАТЕЛЬ: 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 электронного издания: информирование о научных достижениях.

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

Тематические направления: акушерство и гинекология, внутренние болезни, кардиология, психиатрия, педиатрия, нервные болезни, стоматология, хирургия, ревматология, пульмонология, наркология, гастроэнтерология, гигиена, анатомия человека, патологическая анатомия и физиология, фармакология, клиническая фармакология, клиническая лабораторная диагностика, восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия. В издании также отражены основные направления и результаты деятельности медицинского института Тульского государственного университета.

Отрасли науки:

Медицинские науки (14.00.00), группы:

клиническая медицина (14.01.00);

профилактическая медицина (14.02.00);

медико-биологические науки (14.03.00).

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

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

Дата выхода в свет: 30.06.2021

РЕДАКЦИЯ

Форма периодического распространения: сетевое издание. 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

- СТАРОСЕЛЬЦЕВА Н.Г., АГАСАРОВ Л.Г.**
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
РАССТРОЙСТВ (краткий обзор литературы) 6
STAROSELTSEVA N.G., AGASAROV L.G.
PATHOGENETIC APPROACH TO THE CURE CEREBROVASCULAR DISORDER (a brief
review of the literature)
- ТАМИМ АЛМОХАМАД АЛМАХМУД, КЛИМОВ А.Е.**
ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ (обзор литературы) 16
TAMIM ALMOHAMAD ALMAHMUD, KLIMOV A.E.
CHOLEDOCHOLITIASIS (a brief review)
- КОДЗОЕВА Т.И., ХУТИЕВА Л.С., ЕВЛОЕВ Р.Ю., КОДЗОЕВА М.И.**
ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ СРЕДИ
ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ ЗА 2020 ГОД 24
KODZOEVA T.I., KHUTIEVA L.S., EVLOEV R.Y., KODZOEVA M.I.
MAIN INDICATORS OF TUBERCULOSIS INCIDENCE AMONG THE ADULT POPULATION
IN THE REPUBLIC OF INGUSHETIA FOR 2020
- КАСТОР М.В.**
ОЦЕНКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА МЕРТВОРОЖДЕНИЯ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 28
KASTOR M.V.
ASSESSMENT OF MEDICAL AND SOCIAL RISK FACTORS OF STILLBIRTH DEPENDS
ON GESTATIONAL AGE: A RETROSPECTIVE STUDY
- ТОКАРЕВА С.В.**
ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19 (случай из практики) 35
TOKAREVA S.V.
LIVER CIRROSIS AND COMORBIDAL DISEASES IN COMBINATION WITH COVID-19 (case from practice)

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE

- МЕХАНТЬЕВ И.И., КЛЕПИКОВ О.В., КУРОЛАП С.А., МАСАЙЛОВА Л.А.**
ОЦЕНКА СВЯЗИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ С
ВОДНЫМ ФАКТОРОМ 40
MEKHANTIEV I.I., KLEPIKOV O.V., KUROLAP S.A., MASAJLOVA L.A.
HEALTH RISK OF THE POPULATION IN VORONEZH REGION RELATED TO WATER FACTOR
- МАРТЮШЕВА В.И.**
СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОТЫ СЛУХА ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА – КАК
ОСНОВНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕРА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТУГОУХОСТИ 47
MARTIUSHEVA V.I.
SCREENING OF HEARING A CUIITY OF YOUNG PEOPLE AS THE MAIN PREVENTIVE
MEASURE TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF HEARING LOSS

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- ТОКАРЕВА С.В., ХАДАРЦЕВ А.А.**
ЭНТЕРОСОРБЦИЯ, КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ И СЕРОТОНИНОВОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ (краткий обзор отечественной литературы) 52
TOKAREVA S.V., KHADARTSEV A.A.
ENTEROSORPTION AS A METHOD OF TREATMENT OF INTOXICATION
ANDSEROTONIN INSUFFICIENCY (a brief review of Russian literature)

ГАГЛОЕВА Э.М., КАБИСОВ О.Т., БРИН В.Б., МИТЦИЕВ А.К. ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МОЛИБДЕНА	58
GAGLOEVA E.M., KABISOV O.T., BRIN V.B., MITTSIEV A.K. THE APPLICATION OF MELATONIN FOR PREVENTION OF CHRONIC TOXIC CARDIOPATHY IN CONDITIONS OF LONG-TERM EXPOSURE TO MOLYBDENUM	
ВАГИН Ю.Е., ФУДИН Н.А. ДИНАМИКА НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА У СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ КВАЛИФИКАЦИИ	64
VAGIN YU.E., FUDIN N.A. DYNAMICS THE BODY TENSION IN SPORTSMEN OF VARIOUS LEVELS OF QUALIFICATION	
ТОРОПОВА Я.Г., БЕЛЬСКИЙ Ю.П., БЕЛЬСКАЯ Н.В., КОРОЛЕВ Д.В., ЗЕЛИНСКАЯ И.А., ЕГОРОВА Н.М., МУХАМЕТДИНОВА Д.В., ЖУРАВСКИЙ С.Г. ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ОБОЛОЧКОЙ ИЗ ПОЛИЛАКТИДА, ПОЛИСАХАРИДА И АЛЬБУМИНА	70
TOROPOVA YA.G., BELSKIY Y.P., BELSKAIA N.V., KOROLEV D.V., ZELINSKAIA I.A., EGOROVA N.M., MUKHAMEDDINOVA D.V., ZHURAVSKII S.G. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF MAGNETIC NANOPARTICLES COATED WITH POLYLACTIDE, POLYSACCHARIDE AND ALBUMIN	
СУХИХ Г.Т., ДАТИЕВА Ф.С., ПЛАТОНОВ В.В., ВОЛОЧАЕВА М.В., ДУНАЕВ В.А. АБСОРБЦИОННАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ТОЛУОЛЬНОГО ЭЛЮАТА ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЗЕЛЁНЫХ ГРЕЦКИХ ОРЕХОВ+ЛИСТЬЯ (<i>JUGLANS REGIA L.</i> , СЕМЕЙСТВО ОРЕХОВЫЕ <i>JUGLANDACEAE</i>) (Сообщение II)	77
SUKHIKH G.T., DATIEVA F.S., PLATONOV V.V., VOLOCHAEVA M.V., DUNAEV V.A. ABSORPTION LIQUID CHROMATOGRAPHY OF TOLUENE ELUTE ETHANOL GREEN WALNUT EXTRACT + LEAVES (<i>JUGLANS REGIA L.</i> , <i>JUGLANDACEAE</i> NUT FAMILY) (Report II)	
ЧЕХОЕВА Е.Т., СОКОЛОВСКИЙ Н.В., ГАЛАВАНОВ Ч.Д. ГИСТОСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТИРЕОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА	100
ШЕКНОВА Е.Т., СОКОЛОВСКИЙ Н.В., ГАЛАВАНОВ Ч.Д. HISTOSTRUCTURAL CHARACTERISTIC OF THE MODEL EXPERIMENTAL THYREOPATHIC AMYLOIDOSIS	
ФИЛАТОВА О.Е., МЕЛЬНИКОВА Е.Г., ШАКИРОВА Л.С., ХВОСТОВ Д.Ю., ФАДЮШИНА С.И. ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА ПРИЕЗЖЕГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ	107
FILATOVA O.E., MELNIKOVA E.G., SHAKIROVA L.S., HVOSTOV D.YU., FADYUSHINA S.I. AGE DYNAMICS OF NEUROVEGETATIVE STATUS OF THE COMING POPULATION OF UGRA	
ПЛАТОНОВ В.В., СУХИХ Г.Т., ДУНАЕВ В.А., ХАДАРЦЕВ А.А., ЯРКОВА Т.А., ДАТИЕВА Ф.С. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (<i>TANACETUM VULGRE L.</i> , СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – <i>ASTERACEAL</i>)	113
PLATONOV V.V., SUKHIKH G.T., DUNAEV V.A., KHADARTSEV A.A., YARKOVA T.A., DATIEVA F.S. CHEMICAL COMPOSITION OF THE ETHANOL EXTRACT OF COMMON TANSY (<i>TANACETUM VULGRE L.</i> , ASTROVE FAMILY - <i>ASTERACEAL</i>)	
ИДРИСОВА Б.Ю. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19	143
IDRISOVA B.Y. ANTIBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS WITH COVID-19	
ТАКОЕВА Е.А. ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ И СТЕПЕНИ АДАПТИРОВАННОСТИ	148
ТАКОЕВА Е.А. SPECIAL ASPECTS OF MICROCIRCULATORY REGULATION IN MEDICAL STUDENTS DEPENDING ON METABOLIC DIFFERENCES AND THE DEGREE OF ADAPTATION	

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ
(краткий обзор литературы)**

Н.Г. СТАРОСЕЛЬЦЕВА*, Л.Г. АГАСАРОВ**,***

*ФГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 420012, Россия

**ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. Сеченова» Минздрава России,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия

***ФГБУ НМИЦ «Медицинская реабилитация и курортология» Минздрава России,
ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия

Аннотация. Цереброваскулярные заболевания головного мозга определяют второе место в структуре смертности населения и первое – среди причин инвалидизации. Широкая представленность хронических форм расстройств мозгового кровообращения, высокая частота клинических форм когнитивных дисфункций обуславливают необходимость ранней профилактики и лечения данных нарушений. В условиях хронического нарушения мозгового кровообращения вследствие длительного воздействия патогенетического фактора ишемии происходит снижение компенсаторных возможностей, ослабляется стрессоустойчивость индивидуума, что способствует дальнейшему усугублению патоморфологических изменений. Окислительный стресс является ведущим патологическим фактором системной стрессовой реакции функциональных систем организма при любом патогенетическом повреждающем механизме. Представлен обзор имеющихся в отечественно и зарубежной литературе механизмов формирования цереброваскулярных расстройств головного мозга, в котором отражены современные достижения в области изучения патогенетических этапов развития хронической ишемии головного мозга. Полученные данные служат базисом разработки патогенетической терапии и улучшения качества жизни больных с хронической ишемией мозга. Лечение должно быть направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и возникновения обострений в течение данного заболевания, то есть развития цереброваскулярных кризов, транзиторных ишемических атак и инсультов. Необходима коррекция артериальной гипертензии, гиперлипидемии, уровня сахара в крови, лечение коморбидных соматических заболеваний, вазоактивная и нейропротективная терапия. Для правильного определения патогенетической терапии учитывают: стадию заболевания, факторы риска и патогенетические аспекты развития цереброваскулярного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний и соматических осложнений, возраст и пол пациентов, а также необходимость восстановления количественных и качественных показателей мозгового кровотока и нормализации нарушенных функций.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, вертебрально-базилярная недостаточность

**PATHOGENETIC APPROACH TO THE CURE CEREBROVASCULAR DISORDER
(a brief review of the literature)**

N.G. STAROSELTSEVA*, L.G. AGASAROV**,***

*Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Butlerov Str., 36, Kazan, 420012, Russia

**Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Trubetskaya Str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia

***FSBI NMIC "Medical Rehabilitation and Balneology" of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia

Abstract. Cerebrovascular diseases of the brain determine the second place in the structure of mortality of the population and the first - among the causes of disability. The wide representations of chronic forms of disorders of the cerebral circulation, the high frequency of clinical forms of cognitive dysfunction demand the early prevention and treatment of these disorders. In conditions of chronic cerebral circulatory disorders due to prolonged exposure to the pathogenetic factor of ischemia, compensatory capabilities are reduced, the stress resistance of the individual is weakened, which contributes to further aggravation of pathomorphological changes. Oxidative stress is the leading pathological factor of the systemic stress response of the functional systems of the body in any pathogenetic damaging mechanism. The article presents a literature review on the formation mechanisms of cerebrovascular disorders of the brain, which reflects modern achievements in the field of studying the pathogenetic stages of the development of chronic cerebral ischemia. The obtained data serve as a basis for the development of pathogenetic therapy and improvement of the quality of life of patients with chronic brain is-

chemia. Treatment should be aimed at preventing further progression of the disease and the occurrence of exacerbations during this disease, that is, the development of cerebrovascular crises, transient ischemic attacks (TIA) and strokes. It is necessary to correct arterial hypertension, hyperlipidemia, blood sugar levels, treatment of comorbid somatic diseases, vasoactive and neuroprotective therapy. For the correct determination of pathogenetic therapy, the following factors are taken into account: the stage of the disease, risk factors and pathogenetic aspects of the development of cerebrovascular disease, the presence of concomitant diseases and somatic complications, the age and gender of patients, as well as the need to restore quantitative and qualitative indicators of cerebral blood flow and normalize impaired functions.

Keywords: chronic cerebral ischemia, transient ischemic attack, arterial hypertension, vertebral-basilar insufficiency.

Сосудистые заболевания головного мозга являются одной из ведущих причин смерти и стойкой утраты трудоспособности в большинстве стран мира, в том числе в России. В нашей стране ежегодно регистрируется около 400–450 тыс. случаев мозгового инсульта, при этом около половины больных погибают в первые месяцы, а из выживших не менее 75% в той или иной степени утрачивают трудоспособность и зачастую нуждаются в повседневной посторонней помощи и уходе [45, 46, 48–52]. Еще более широко распространены хронические формы цереброваскулярной патологии, в частности *хроническая ишемия мозга* (ХИМ), обозначаемая в отечественной литературе термином «*дисциркуляторная энцефалопатия*» (ДЭ). У значительного числа больных в анамнезе выявляются перенесенные мозговые сосудистые катастрофы (транзиторные ишемические атаки – ТИА, инсульты). Нередко ХИМ (ДЭ) развивается постепенно, что позволяет вовремя диагностировать ее, при этом важной отличительной чертой сосудистого характера процесса является ступенеобразное нарастание неврологического дефицита [18].

Функциональные изменения церебральных функций возникают задолго до формирования структурного дефекта ткани мозга ишемического характера [15, 52].

Ведущими причинами развития ХИМ являются артериальная гипертензия (в том числе симптоматическая), нарушение проходимости магистральных артерий головы вследствие стенозирующего поражения или экстравазальной компрессии, вовлечение в патологический процесс артерий мелкого калибра, расстройства системы гемостаза. Стойкое повышение *артериального давления* (АД) сопровождается поражением мелких мозговых артерий, риск микроангиопатии резко возрастает у больных с сахарным диабетом [16]. Вследствие нарушения проходимости пенетрирующих артерий, снабжающих кровью глубинные отделы белого вещества и подкорковые ядра, эти структуры оказываются весьма уязвимыми [50]. Стойкая гипоперфузия и хроническая гипоксия белого вещества могут сопровождаться его частичным некрозом и прогрессирующей утратой миелина [18]. Колебания АД, как резкое повышение, так и резкое снижение, способны ухудшить гемодинамическую ситуацию, спровоцировать эпизод острой церебральной ишемии [6].

Клиническая диагностика острого периода не всегда совпадает с патологическими сигналами от ишемического очага при нейровизуализации [44, 47]. Использование МРТ позволяет выявить очаг поражения только у 55–63% пациентов, перенесших ишемический инсульт [35, 43].

Поскольку поражение ствола головного мозга наблюдается примерно в 50% всех случаев ишемического инсульта [42, 51], возможность исследования функционального состояния сенсомоторной системы ствола головного мозга методом регистрации вызванных ответов мозга может дать представление о функциональном состоянии не только стволовых структур, но и центральной нервной системы [32].

Стенозирующее поражение внутренних сонных и позвоночных артерий, как и непосредственно дуги аорты и ее ветвей – подключичных или безымянных артерий, в большинстве случаев обусловлено атеросклеротическим процессом. Установлено нарастание когнитивных расстройств, коррелирующее с накоплением молочной кислоты в мозговой ткани, у больных с окклюзирующим поражением внутренней сонной артерии, которое клинически проявляется ТИА [3, 37, 53, 54]. Механизмы, приводящие к сосудистому поражению вещества мозга в зоне кровоснабжения стенозированной сонной артерии, многообразны и включают нарушения сосудистой реактивности, возникновение артерио-артериальных микроэмболий, расстройства микроциркуляции [4, 35].

Одной из наиболее частотвечающихся форм хронической ишемии мозга является *вертебрально-базиллярная недостаточность* (ВБН) [12, 21, 23, 25, 30].

Клинически ХИМ (ДЭ) характеризуется сочетанием когнитивных, эмоциональных расстройств, рассеянного и очагового неврологического дефицита. Когнитивные расстройства проявляются нарушением способности к запоминанию и удержанию новой информации, снижением темпа и качества умственной деятельности, возможны симптомы нарушения высших мозговых функций – гнозиса, речи, праксиса. Среди эмоциональных нарушений преобладают депрессия, утрата интереса к происходящему, сужение круга интересов. Как правило, именно личностные и когнитивные нарушения возникают раньше других и являются факторами, затрудняющими социальную адаптацию пациентов, препятствующими продолжению трудовой деятельности в полном объеме, снижению качества жизни. Повышается риск развития когнитивного снижения и его прогрессирования не только вследствие инсульта, клинически

проявляющееся развитием неврологического дефицита, но и вследствие инсульта, не сопровождающимся четким неврологическим дефицитом. Указанный вариант поражения мозгового вещества часто является следствием ишемии в зонах кровоснабжения мелких перфорирующих артерий, очаги поражения обычно локализованы в глубинных или перивентрикулярных отделах белого вещества [2, 13, 19, 24, 34, 55-57].

Очаговая неврологическая симптоматика носит разнообразный характер и, как правило, формирует вестибулярно-атактический, акинетико-ригидный, псевдобульбарный, пирамидный синдромы. Передки глазодвигательные расстройства и сенсорные нарушения (зрительные, слуховые и пр.) [14, 29].

ВБН рассматривается как хроническое ишемическое поражение мозговых структур, кровоснабжающихся из сосудов вертебрально-базиллярной системы, которое характеризуется сочетанием стойких признаков дисфункции мозгового ствола, мозжечка и черепных нервов в сочетании с эпизодами острой церебральной ишемии в виде *транзиторных ишемических атак* (ТИА) и малых инсультов. Распространённость ВБН весьма высока – 20-25% всех случаев цереброваскулярной патологии [9, 28, 32, 36].

Среди причин, приводящих к развитию хронической цереброваскулярной недостаточности, в том числе ВБН, основной является стенозирующее поражение крупных сосудов, в первую очередь – экстракраниального отдела одной из позвоночных артерий, которое наблюдается у 60-70% данного контингента больных. Основной причиной поражения указанных крупных артерий также является атеросклероз, хотя в ряде случаев встречается их врожденное недоразвитие. Ведущим механизмом ишемического поражения мозжечка, в двух третях случаев локализованного в зонах кровоснабжения передней и задней нижних мозжечковых артерий, является стенозирующее атеросклеротическое поражение основной артерии [40].

Тенденция к гиперкоагуляции, повышение уровня фибриногена в крови, увеличение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, увеличение размеров агрегатов, снижение деформируемости эритроцитов приводят к возрастанию вязкости цельной крови, затрудняя прохождение её через сосудистое русло [4, 5]. Вследствие этого резко ухудшается газообмен, нарушается тканевое дыхание, развивается хроническая тканевая гипоксия.

В условиях как острой, так и хронической церебральной гипоксии реализуется повреждающее эксайтотоксическое действие возбуждающих нейротрансмиттеров – в первую очередь глутамата и аспартата. Активация высвобождения из пресинаптических терминалей нейротрансмиттеров и угнетение обратного захвата приводят к резкому увеличению их внеклеточной концентрации. Этим обусловлена стойкая деполяризация постсинаптической мембраны, сопровождающаяся нарушением работы ионных насосов, повышенными энергозатратами и, в конечном итоге – набуханием клеток и разрушением дендритических и соматических мембран.

Выбор лечебной тактики у больных с ХИМ в значительной степени определяется характером основного сосудистого процесса. Крайне важно информировать больного о целях лечения, необходимости его длительного и регулярного проведения. Наличие артериальной гипертензии требует нормализации уровня системного АД [41]. При определении терапевтической тактики следует ориентироваться не только на исходные цифры давления и наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, патология сердца, почек и пр.), но и на суточный ритм АД. Следует избегать его резкого, чрезмерного снижения, особенно у больных со стенозирующим поражением экстра- и интракраниальных артерий. У пациентов с преимущественно атеросклеротическим характером ДЭ необходимо применение антиагрегантов. Наличие мерцательной аритмии, аневризмы левого желудочка сердца требует назначения непрямых антикоагулянтов [5, 42] средства, антиагреганты и пр. Для лечения ХИМ (ДЭ) широко используются препараты, оказывающие нормализующее действие на состояние церебральной гемодинамики, что представляется патогенетически обоснованным. Одним из препаратов может быть использован *галидор* (бенцикланафумарат), обладающий достаточно выраженным вазодилатирующим действием. Установлено влияние бенцикланафумарата на энергетический метаболизм нейронов и глиальных клеток. *Танакан* действует на дистальные отделы церебральных артериальных сосудов, нормализует скоростные показатели кровообращения, улучшает перфузию ишемизированной ткани мозга, влияет на микроциркуляторное русло с положительными изменениями транскапиллярного обмена [11, 27, 33]. Особое внимание уделяется комбинированным препаратам, позволяющим одновременно улучшить и перфузию, и метаболизм, такими как препарат «*Фезам*». Одна капсула препарата содержит 400 мг пирацетама и 25 мг циннаризина. *Фезам* обладает тремя компонентами действия: 1) антигипоксическим, 2) метаболическим (ноотропным), 3) сосудорасширяющим. При этом он обладает нормотимическим эффектом за счет того, что седативное действие циннаризина дополняет активизирующий эффект пирацетама. В настоящее время продолжается изучение использования производных *янтарной кислоты* с целью уменьшения выраженности ишемических повреждений головного мозга [19].

Одним из таких препаратов является отечественный препарат «*Мексидол*», который является антиоксидантом – ингибитором свободных радикалов, мембранопротектором, уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. В последние годы активно изучается природный антиоксидант – *тиоктовая (липовая) кислота*, которая

необходима для регенерации и восстановления витамина *E*, цикла витамина *C* и генерации *Q*-энзима (убихинона), являющихся самыми важными звеньями антиоксидантной защиты организма [1, 20, 22, 34].

Литература

1. Андрианова Е.В., Горбунова Д.В., Пахомов М.А. Биохимические механизмы действия антиоксидантов. В сборнике: Химия в медицине: опыт, проблемы, перспективы. Материалы I межвузовской научно - практической конференции. Тверь, 2020. С. 9–13.
2. Владимирский Е.В., Каракулова Ю.В., Цепилов С.В. Динамика показателей когнитивной сферы и нейротрофических факторов в процессе бальнеотерапии при дисциркуляторной энцефалопатии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 2. С. 4–10.
3. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия // Гематология и трансфузиология. 2016. № 61(3). С. 116–122.
4. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С., Терешкина Н.Е. Маркеры воспаления и ангиогенеза при хронических цереброваскулярных заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 116(12-2). С. 3–6.
5. Воскресенская О.Н., Захарова Н.Б., Тарасова Ю.С., Терешкина Н.Е., Перепелов В.А., Перепелова Е.Н. Изменения вещества головного мозга при хронических цереброваскулярных заболеваниях на фоне процесса ангиогенеза и воспаления // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2018. Т. 8, № 6. С. 18–20.
6. Домашенко М.А., Ахмадуллина Д.Р. Вторичная профилактика инсульта и постинсультная реабилитация на амбулаторном этапе // Нервные болезни. 2020. № 1. С. 35–38.
7. Загидуллина К.А., Какенова С.С., Бркеннова Ш.Е. Особенности генеза дисциркуляторной энцефалопатии у лиц пожилого и старческого возраста. В сборнике: Научные исследования и разработки молодых ученых. Сборник материалов XVII Международной молодежной научно-практической конференции / Под общей редакцией С.С. Чернова. Караганда, 2017. С. 59–62.
8. Занозина О.В., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Проблемы выбора сахароснижающей фармакотерапии у больных сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. № 19(1). С. 94–98.
9. Захаров В.В., Вахнина Н.В., Гоголева А.Г., Межмидинова С.К. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга // Медицинский совет. 2020. № 8. С. 45–47.
10. Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А., Шамаев Н.А., Стаховская Л.В., Мешкова К.С. Медикаментозная поддержка реабилитационного процесса при острых нарушениях мозгового кровообращения // Consillum Medicum. 2016. № 18(2.1). С. 20–24.
11. Каравашкина Е.А. Влияние танакана на когнитивные функции и эмоциональный статус больных с артериальной гипертензией // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18, № 12. С. 44–45.
12. Кузнецов В.В., Скрипченко А.Г. Препарат цефавора в терапии начальных стадий атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии // The Journal of Neuroscience. 2016. Т. 4, № 3. С. 63–68.
13. Кузнецова С.М. Стратегия коррекции эндотелиальной дисфункции у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал Неврології ім. Б.М. Маньковського. 2016. Т. 4, № 1. С. 33–41.
14. Кулеш А.А., Голосова Ю.А., Сыромятникова Л.И., Шестаков В.В. Дополнительные клинические и инструментально-лабораторные маркеры основных патогенетических вариантов ишемического инсульта // Клиническая медицина. 2018. Т. 96, № 3. С. 240–247.
15. Куракина А.С., Григорьева В.Н. Роль глиального нейротрофического фактора в норме и при патологии нервной системы // Медицина и фармакология. 2016. № 10. С. 32.
16. Кутькин Д.В., Бабанина Е.А., Шевцов Ю.А. Инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии: соотношение речевых нарушений с вариантом инфаркта головного мозга // РМЖ «Медицинское обозрение». 2016. № 1. С. 1747–1751.
17. Лурье А.Ж. Лечение дисциркуляторной энцефалопатии, или хронической ишемии мозга, как способ устранения депрессивных расстройств лечение дисциркуляторной энцефалопатии, или хронической ишемии мозга, как способ устранения депрессивных расстройств // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. № 11-2 (101). С. 23–29.
18. Максимова М.Ю., Пирадов М.А. Синдром недостаточности кровотока в артериях вертебрально-базиллярной системы // РМЖ. 2018. № 9. С. 4–8.
19. Матвиевская О.В. Оценка эпидемиологических данных о предпочтениях врачей при назначении терапии пациентам с диагнозом "хроническая недостаточность мозгового кровообращения" // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2017. № 4 (18). С. 72–84.
20. Можейко Е.Ю., Зубрицкая Е.М., Шанина Е.Г., Ондар В.С., Субочева С.А. Антиоксидантная терапия в лечении больных с хронической ишемией мозга // Фарматека. 2020. Т. 27, № 13. С. 81–86.

21. Мульдьяров В.П., Ермолаева Е.А. Новые аспекты в области вертебробазиллярной недостаточности: морфофункциональная изменчивость канала позвоночной артерии. В книге: МНСК-2018: Медицина. Материалы 56-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 2018. С. 28.
22. Мурадимова А.Р. Нейрофизиологический аспект метаболической терапии хронической церебральной ишемии. В сборнике: Инновации в медицине. Материалы I Международной научно-практической конференции. Москва, 2019. С. 192–197.
23. Новикова А.И., Петина М.П., Мороз К.А. Дисциркуляторная энцефалопатия как результат техногенного риска: применение многомерного шкалирования в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии. В сборнике: Анализ риска - 2015: проблемы теории и практики. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Е.Ю. Колесников (отв. редактор). Йошкар-Ола, 2015. С. 77–82.
24. Новикова Ю.Г. Применение нейропсихологической диагностической пробы "рисование трехмерного куба" в дифференциальной оценке тяжести дисциркуляторной энцефалопатии у пожилых. В книге: XX Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. Тезисы докладов. Под общей редакцией В.И. Петрова. Волгоград, 2016. С. 156–158.
25. Образцова М.Р., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н. Особенности течения синдрома вертебробазиллярной недостаточности на фоне шейной дорсопатии у больных с метаболическими нарушениями // Тверской медицинский журнал. 2017. № 3. С. 60–62.
26. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. М.: ИМА-ПРЕСС, 2017. 178 с.
27. Парфенов В.А., Соловьева Э.Ю., Антоненко Л.М., Локшина А.Б., Горская Т.Т. Лечение комбинированных когнитивных и эмоциональных расстройств у больных молодого и среднего возраста // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8, № 2. С. 17–23.
28. Пизова Н.В. Мультиmodalный подход в лечении хронической ишемии головного мозга: что должен знать врач? // Медицинский совет. 2020. № 4. С. 66–73.
29. Родин Ю.В., Дюба Д.Ш., Юсупов Р.Ю., Иваненко А.А., Ковальчук О.Н. Пятнадцатилетний опыт работы программы скринингового обследования пациентов с окклюзионно-стенотическими заболеваниями брахиоцефальных артерий и пути его усовершенствования // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. Т. 1, № 1. С. 72–77.
30. Садырбекова Ш.Ж. Некоторые вопросы неинвазивной инструментальной диагностики дисциркуляторной энцефалопатии // Символ науки: международный научный журнал. 2017. Т. 2, № 3. С. 217–221.
31. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Красаков И.В., Бутакова Ю.С. Патогенетическая реконструкция головокружения при дисциркуляторной энцефалопатии как основа формирования эффективной терапевтической стратегии // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27, № 1. С. 52–58.
32. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению // Медицинский совет. 2020. № 2. С. 16–24.
33. Троицкий М.С., Купеев Р.В. Синергетические эффекты танакана и транскраниальной электростимуляции при коморбидной патологии (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-9.pdf> (дата обращения 26.08.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16512.
34. Шавловская О.А., Шавловский Н.И., Юхновская Ю.Д. Возможности коррекции проявлений хронической ишемии мозга в амбулаторно-поликлинической практике // Медицинский совет. 2020. № 21. С. 61–68.
35. Широков Е.А., Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И. Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора анти тромботической терапии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020. Т. 14, № 3. С. 36–42.
36. Шутеева Т.В. Возможности лечения когнитивно-эмоциональных расстройств у пациентов с хронической ишемией мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. № 1 (75). С. 70–73.
37. Яриков А.В., Лобанов И.А., Морев А.В., Бояршинов А.А., Фраерман А.П., Мухин А.С., Волошин В.Н., Клецкин А.Э. Комплексная диагностика при атеросклеротическом поражении и патологических деформациях сонных артерий // Южно-Уральский медицинский журнал. 2018. № 2. С. 32–47.
38. Adams H.P.Jr, Adams R.J., Brott T., del Zoppo G.J., Furlan A., Goldstein L.B., Grubb R.L., Higashida R., Kidwell C., Kwiatkowski T.G., Marler J.R., Hademenos G.J. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association // Stroke. 2003. №34. P. 1056–1083.
39. Castilla-Guerra L., Fernandez-Moreno M.D.C., Leon-Jimenez A.A. Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence // Eur J Intern Med. 2018. №48. P. 1–5.
40. Chalela J.A., Kang D., Luby M., Ezzeddine M., Latour L.L., Todd J.W., Dunn B., Warach S. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activation predict outcome: in-

sights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era // *Annals of neurology*. 2004. №55. P. 105–112.

41. Chen R., Ovbiagele B., Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes // *Am J Med Sci*. 2016. №3. P. 10–15.

42. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A., Donnan G.A., Roos Y.B., Bonafe A., Jahan R., Diener H.C., van den Berg L.A., Levy E.I., Berkhemer O.A., Pereira V.M., Rempel J., Millán M., Davis S.M., Roy D., Thornton J., Román L.S., Ribó M., Beumer D., Stouch B., Brown S., Campbell B.C., van Oostenbrugge R.J., Saver J.L., Hill M.D., Jovin T.G., HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials // *Lancet*. 2016. №23 (10029). P. 1723–1731.

43. Kidwell C.S., Alger J.R., Saver J.L. Beyond mismatch. Envolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging // *Stroke*. 2003. №34(11). P. 2729–2735.

44. Latchaw R.E., Yonas H., Hunter G.J., Yuh W.T., Ueda T., Sorensen A.G., Sunshine J.L., Biller J., Wechsler L., Higashida R., Hademenos G. Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association // *Stroke*. 2003. №34(4). P. 1084–1104.

45. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., de Ferranti S., Després J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jiménez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. American Heart Association Statistics Committee. Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2016. № 26 (4). P. e38–360

46. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2016. №133. P. 360–380.

47. Nicoli F., Lefur Y., Denis B., Ranjeva J.P., Confort-Gouny S., Cozzone P.J. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study // *Stroke*. 2003. №34(7). P. 82–87.

48. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard C., Hanel R.A., Sila C.A., Hassan A.E., Millan M., Levy E.I., Mitchell P., Chen M., English J.D., Shah Q.A., Silver F.L., Pereira V.M., Mehta B.P., Baxter B.W., Abraham M.G., Cardona P., Veznedaroglu E., Hellinger F.R., Feng L., Kirmani J.F., Lopes D.K., Jankowitz B.T., Frankel M.R., Costalat V., Vora N.A., Yoo A.J., Malik A.M., Furlan A.J., Rubiera M., Aghaebrahim A., Olivot J.M., Tekle W.G., Shields R., Graves T., Lewis R.J., Smith W.S., Liebeskind D.S., Saver J.L., Jovin T.G., DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct // *N Engl J Med*. 2018. № 04 (1). P. 11–21

49. O'Brien J.T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J.B., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P.B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S.T. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurology*. 2003. №2(2). P. 89–98.

50. Paciaroni M., Agnelli G., Falocci N., Tsvigoulis G., Vadikolias K., Liantinioti C., Chondrogianni M., Bovi P., Carletti M., Cappellari M., Zedde M., Ntaios G., Karagkiozi E., Athanasakis G., Makaritsis K., Silvestrelli G., Lanari A., Ciccone A., Putaala J., Tomppo L., Tatlisumak T., Abdul-Rahim A.H., Lees K.R., Alberti A., Venti M., Acciarresi M., D'Amore C., Becattini C., Mosconi M.G., Cimini L.A., Soloperto R., Masotti L., Vannucchi V., Lorenzini G., Tassi R., Guideri F., Acampa M., Martini G., Sohn S.I., Marcheselli S., Mumoli N., De Lodovici M.L., Bono G., Furie K.L., Tadi P., Yaghi S., Toni D., Letteri F., Tassinari T., Kargiotis O., Lotti E.M., Flomin Y., Mancuso M., Maccarrone M., Giannini N., Bandini F., Pezzini A., Poli L., Padovani A., Scoditti U., Denti L., Consoli D., Galati F., Sacco S., Carolei A., Tiseo C., Gourbali V., Orlandi G., Giuntini M., Chiti A., Giorli E., Gialdini G., Corea F., Ageno W., Bellesini M., Colombo G., Monaco S., Maimone Baronello M., Karapanayiotides T., Caso V. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study // *J Am Heart Assoc*. 2017. №29. P. 6–12.

51. Paciaroni M., Bandini F., Agnelli G., Tsvigoulis G., Yaghi S., Furie K.L., Tadi P., Becattini C., Zedde M., Abdul-Rahim A.H., Lees K.R., Alberti A., Venti M., Acciarresi M., D'Amore C., Mosconi M.G., Cimini L.A., Altavilla R., Volpi G., Bovi P., Carletti M., Rigatelli A., Cappellari M., Putaala J., Tomppo L., Tatlisumak T., Marcheselli S., Pezzini A., Poli L., Padovani A., Masotti L., Vannucchi V., Sohn S.I., Lorenzini G., Tassi R., Guideri F., Acampa M., Martini G., Ntaios G., Athanasakis G., Makaritsis K., Karagkiozi E., Vadikolias K., Liantinioti C., Chondrogianni M., Mumoli N., Consoli D., Galati F., Sacco S., Carolei A., Tiseo C., Corea F., Ageno W., Bellesini M., Colombo G., Silvestrelli G., Ciccone A., Lanari A.,

Scoditti U., Denti L., Mancuso M., Maccarrone M., Ulivi L., Orlandi G., Giannini N., Gialdini G., Tassinari T., De Lodovici M.L., Bono G., Rueckert C., Baldi A., D'Anna S., Toni D., Letteri F., Giuntini M., Lotti E.M., Flomin Y., Pieroni A., Kargiotis O., Karapanayiotides T., Monaco S., Maimone Baronello M., Csiba L., Szabó L., Chiti A., Giorli E., Del Sette M., Imberti D., Zabzuni D., Doronin B., Volodina V., Michel P., Vanacker P., Barlinn K., Pallesen L.P., Barlinn J., Deleu D., Melikyan G., Ibrahim F., Akhtar N., Gourbali V., Caso V. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes // *J Am Heart Assoc.* 2018. № 20. P. e010133.

52. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell .DL. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2018 №49(3). P. e46–e110.

53. Rohde D., Gaynor E., Large M., Conway O., Bennett K., Williams D.J., Callaly E., Dolan E., Hickey A. Stroke survivor cognitive decline and psychological wellbeing of family caregivers five years post-stroke: a cross-sectional analysis // *Top Stroke Rehabil.* 2019. №26(3). P. 180–186.

54. Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease // *Stroke Vasc Neurol.* 2016. №1(3). P. 83–92.

55. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. Silent brain infarcts the risk of dementia and cognitive decline // *N Engl J Med.* 2003. №348(13). P. 1215–1222.

56. Xu Y., Parikh N.S., Jiao B., Willey J.Z., Boehme A.K., Elkind M.S.V. Decision Analysis Model for Prehospital Triage of Patients With Acute Stroke // *Stroke.* 2019. №50(4). P. 970–977.

57. Yatabe T., Inoue S., Sakaguchi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis // *Intensive Care Med.* 2017. №43. P. 16–28.

References

1. Andrianova EV, Gorbunova DV, Pahomov MA. Biohimicheskie mehanizmy dejstvija antioksidantov. V sbornike: Himija v medicine: opyt, problemy, perspektivy [Biochemical mechanisms of action of antioxidants]. Materialy I mezhvuzovskoj nauchno - prakticheskoj konferencii. Tver'; 2020. Russian.

2. Vladimirkij EV, Karakulova JuV, Cepilov SV. Dinamika pokazatelej kognitivnoj sfery i nejrotroficheskikh faktorov v processe bal'neoterapii pri discirkuljatornoj jencefalopatii [Dynamics of indicators of the cognitive sphere and neurotrophic factors in the process of balneotherapy in dycirculatory encephalopathy]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2019;96(2):4-10. Russian.

3. Vorob'ev AI, Vasil'ev SA, Gorodeckij VM, Shevelev AA, Gorgidze LA, Kremeneckaja OS, Shklovskij-Kordi NE. Giperkoaguljacionnyj sindrom: klassifikacija, patogenez, diagnostika, terapija [Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy]. *Gematologija i transfuziologija.* 2016;61(3):116-22. Russian.

4. Voskresenskaja ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, Tereshkina NE. Markers of an inflammation and angiogenesis in chronic cerebrovascular diseases [Markers of inflammation and angiogenesis in chronic cerebrovascular diseases]. *Zhurnalnevrologii i psikiatriiim. C.C. Korsakova.* 2016;116(12-2):3-6. Russian.

5. Voskresenskaja ON, Zaharova NB, Tarasova JuS, Tereshkina NE, Perepelov VA, Perepelova EN. Izmenenija veshhestva golovnogogo mozga pri hronicheskikh cerebrovaskuljarnyh zabojevanijah na fone processa angiogeneza i vospalenija [Changes in the substance of the brain in chronic cerebrovascular diseases against the background of the process of angiogenesis and inflammation]. *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij.* 2018; 8(6):18-20. Russian.

6. Domashenko MA, Ahmadullina DR. Vtorichnaja profilaktika insul'ta i postinsul'tnaja rehabilitacija na ambulatornom jetape [Secondary prevention of stroke and post-stroke rehabilitation at the outpatient stage]. *Nervnye bolezni.* 2020;1:35-8. Russian.

7. Zagidullina KA, Kakenova SS, Brkenova ShE. Osobennosti geneza discirkuljatornoj jencefalopatii u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Features of the genesis of dycirculatory encephalopathy in the elderly and senile age. In the collection: Research and development of young scientists]. V sbornike: Nauchnye issledovanija i razrabotki molodyh uchenyh. Sbornik materialov XVII Mezhdunarodnoj molodezhnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Pod obshej redakciej S.S. Chernova. Karagantda; 2017. Russian.

8. Zanozina OV, Sorokina JuA, Lovcova LV. Problemy vybora saharosnizhajushhej farmakoterapii u bol'nyh saharnym diabetom i ostrym narusheniem mozgovogo krovoobrashhenija [Problems of choosing sugar-lowering pharmacotherapy in patients with diabetes mellitus and acute cerebrovascular accident]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika.* 2020;19(1):94-8. Russian.

9. Zaharov VV, Vahina NV, Gogoleva AG, Mezhdinova SK. Diagnostika i lechenie hronicheskoi ishemii golovnogogo mozga [Diagnostics and treatment of chronic cerebral ischemia]. *Medicinskij sovet.* 2020;8:45-7. Russian.

10. Ivanova GE, Mel'nikova EV, Shmonin AA, Shamaev NA, Stahovskaja LV, Meshkova KS. Medikamentoznaja podderzhka rehabilitacionnogo processa pri ostrym narushenijah mozgovogo krovoobrashhenija [Drug support of the rehabilitation process in acute disorders of cerebral circulation]. *Consillum Medicum.* 2016;18(2.1):20-4. Russian.

11. Karavashkina EA. Vlijanie tanakana na kognitivnye funkcii i jemocional'nyj status bol'nyh s arterial'noj gipertenziej [Influence of tanakan on cognitive functions and emotional status of patients with arterial hypertension]. Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2016;18(12):44-5. Russian.
12. Kuznecov VV, Skripchenko AG. Preparat cefavora v terapii nachal'nyh stadij ateroskleroticheskoj discirkuljatornoj jencefalopatii [The preparation of cefavor in the therapy of the initial stages of atherosclerotic discirculatory encephalopathy]. The Journal of Neuroscience. 2016;4(3):63-8. Russian.
13. Kuznecova SM. Strategija korrekcii jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh discirkuljatornoj jencefalopatijej [Strategy of correction of endothelial dysfunction in patients with discirculatory encephalopathy]. Zhurnal Nevrologii im. B.M. Man'kovskogo. 2016;4(1):33-41. Russian.
14. Kulesh AA, Golosova JuA, Syromjatnikova LI, Shestakov VV. Dopolnitel'nye klinicheskie i instrumental'no-laboratornye markjory osnovnyh patogeneticheskikh variantov ishemicheskogo insul'ta [Additional clinical and instrumental-laboratory markers of the main pathogenetic variants of ischemic stroke]. Klinicheskaja medicina. 2018;96(3):240-7. Russian.
15. Kurakina AS, Grigor'eva VN. Rol' glial'nogo nejrotroficheskogo faktora v norme i pri patologii nervnoj sistemy [The role of glial neurotrophic factor in the norm and in the pathology of the nervous system]. Medicina i farmakologija. 2016;10:32. Russian.
16. Kut'kin DV, Babanina EA, Shevcov JuA. Insul't v bassejne levoj srednej mozgovoju arterii: sootnoshenie rechevyh narushenij s variantom infarkta golovnogogo mozga [Stroke in the basin of the left middle cerebral artery: the ratio of speech disorders with a variant of brain infarction]. RMZh «Medicinskoe obozrenie». 2016;1:1747-51. Russian.
17. Lur'e AZh. Lechenie discirkuljatornoj jencefalopatii, ili hronicheskoi ishemii mozga, kak sposob ustraneniya depressivnyh rasstrojstv lechenie discirkuljatornoj jencefalopatii, ili hronicheskoi ishemii mozga, kak sposob ustraneniya depressivnyh rasstrojstv [Treatment of discirculatory encephalopathy, or chronic brain ischemia, as a way to eliminate depressive disorders Treatment of discirculatory encephalopathy, or chronic brain ischemia, as a way to eliminate depressive disorders]. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2020;11-2 (101):23-9. Russian.
18. Maksimova MJu, Piradov MA. Sindrom nedostatochnosti krovotoka v arterijah vertebrobazilljarnoj sistemy [Syndrome of insufficiency of blood flow in the arteries of the vertebrobasilar system]. RMZh. 2018;9:4-8. Russian.
19. Matvievskaia OV. Ocenka jepidemiologicheskikh dannyh o predpochtenijah vrachej pri naznachenii terapii pacientam s diagnozom "hronicheskaja nedostatochnost' mozgovogo krovoobrashhenija" [Evaluation of epidemiological data on the preferences of doctors when prescribing therapy to patients with a diagnosis of "chronic insufficiency of cerebral circulation"]. Voprosy obespechenija kachestva lekarstvennyh sredstv. 2017;4(18):72-84. Russian.
20. Mozhejko EJu, Zubrickaja EM, Shanina EG, Ondar VS, Subocheva SA. Antioksidantnaja terapija v lechenii bol'nyh s hronicheskoi ishemiej mozga [Antioxidant therapy in the treatment of patients with chronic brain ischemia]. Farmateka. 2020;27(13):81-6. Russian.
21. Mul'dijarov VP, Ermolaeva EA. Novye aspekty v oblasti vertebrobazilljarnoj nedostatochnosti: morfofunkcional'naja izmenchivost' kanala pozvonocnoj arterii [New aspects in the field of vertebrobasillary insufficiency: morphofunctional variability of the vertebral artery canal]. V knige: MNSK-2018: Medicina. Materialy 56-j Mezhdunarodnoj nauchnoj studencheskoj konferencii. Novosibirsk; 2018. Russian.
22. Muradimova AR. Nejrofiziologicheskij aspekt metabolicheskoi terapii hronicheskoi cerebral'noj ishemii [Neurophysiological aspect of metabolic therapy of chronic cerebral ischemia]. V sbornike: Innovacii v medicine. Materialy I Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii. Moscow; 2019. Russian.
23. Novikova AI, Petinova MP, Moroz KA. Discirkuljatornaja jencefalopatija kak rezul'tat tehnogenogo riska: primenenie mnogomernogo shkalirovaniya v diagnostike discirkuljatornoj jencefalopatii [Discirculatory encephalopathy as a result of technogenic risk: the use of multidimensional scaling in the diagnosis of discirculatory encephalopathy]. V sbornike: Analiz riska - 2015: problemy teorii i praktiki. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii. E.Ju.Kolesnikov (otv. redaktor). Joshkar- Ola; 2015. Russian.
24. Novikova JuG. Primenenie nejropsihologicheskoi diagnosticheskoi proby "risovanie trehmernogo kuba" v differencial'noj ocenke tjazhesti discirkuljatornoj jencefalopatii u pozhilyh [Application of the neuropsychological diagnostic test "drawing a three-dimensional cube" in the differential assessment of the severity of discirculatory encephalopathy in the elderly]. V knige: XX Regional'naja konferencija molodyh issledovatelej Volgogradskoj oblasti. Tezisy dokladov. Pod obshej redakciej V.I. Petrova. Volgograd; 2016. Russian.
25. Obrazcova MR, Chichanovskaja LV, Bahareva ON. Osobennosti techenija sindroma vertebrobazilljarnoj nedostatochnosti na fone shejnoju dorsopatii u bol'nyh s metabolicheskimi narushenijami [Features of the course of vertebrobasillary insufficiency syndrome against the background of cervical dorsopathy in patients with metabolic disorders]. Tverskoj medicinskij zhurnal. 2017;3:60-2. Russian.
26. Parfenov VA. Discirkuljatornaja jencefalopatija i sosudistye kognitivnye rasstrojstva [discirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. Russian.
27. Parfenov VA, Solov'eva JeJu, Antonenko LM, Lokshina AB, Gorskaja TT. Lechenie kombinirovannyh kognitivnyh i jemocional'nyh rasstrojstv u bol'nyh molodogo i srednego vozrasta [Treatment of combined cognitive and emotional disorders in young and middle-aged patients]. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. 2016;8(2):17-23. Russian.
28. Pizova NV. Mul'timodal'nyj podhod v lechenii hronicheskoi ishemii golovnogogo mozga: chto dolzhen znat' vrach? [Multimodal approach in the treatment of chronic cerebral ischemia: what should a doctor know?] Medicinskij sovet. 2020;4:66-73. Russian.

29. Rodin JuV, Djuba DSh, Jusupov RJu, Ivanenko AA, Koval'chuk ON. Pjtnadcatiletnij opyt raboty programmy skringovogo obsledovanija pacientov s okkluzionno-stenoticheskimy zabolevanijami brahiocefal'nyh arterij i puti ego usovershenstvovanija [Fifteen-year experience of the program of screening examination of patients with occlusive-stenotic diseases of the brachiocephalic arteries and ways to improve it]. Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj hirurgii. 2016;1(1):72-7. Russian.
30. Sadyrbekova ShZh. Nekotorye voprosy neinvazivnoj instrumental'noj diagnostiki discirkuljatornoj jencefalopatii [Some questions of non-invasive instrumental diagnostics of dyscirculatory encephalopathy]. Simvol nauki: mezhdunarodnyj nauchnyj zhurnal. 2017;2(3):217-21. Russian.
31. Samarcev IN, Zhivolupov SA, Krasakov IV, Butakova JuS. Patogeneticheskaja rekonstrukcija golovokruzenija pri discirkuljatornoj jencefalopatii kak osnova formirovanija jeffektivnoj terapevticheskoj strategii [Pathogenetic reconstruction of vertigo in dyscirculatory encephalopathy as a basis for the formation of an effective therapeutic strategy]. Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2018;27(1):52-8. Russian.
32. Solov'eva JeJu, Amelina IP. Cerebral'naja mikroangiopatija v razvitii hronicheskoy ishemii mozga: podhody k lecheniju [erebral microangiopathy in the development of chronic brain ischemia: treatment approaches]. Medicinskij sovet. 2020;2:16-24. Russian.
33. Troitsky MS, Kupeev RV. Sinergeticheskie jeffekty tanakana i transkranial'noj jelektrostimuljicii pri komorbidnoj patologii (kratkoe soobshhenie) [Synergetic effects of tanakan and transcranial electrostimulation at comorbid pathology (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 Aug 26];4 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-9.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16512.
34. Shavlovskaja OA, Shavlovskij NI, Juhnovskaja JuD. Vozmozhnosti korrekcii projavlenij hronicheskoy ishemii mozga v ambulatorno-poliklinicheskoy praktike [Possibilities of correction of manifestations of chronic brain ischemia in outpatient practice]. Medicinskij sovet. 2020;21:61-8. Russian.
35. Shirokov EA, Lomakin NV, Burjachkovskaja LI. Progressirujushhij ishemicheskij insult: problema vybora antitromboticheskoj terapii [Progressive ischemic stroke: the problem of choosing antithrombotic therapy]. Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj nevrologii. 2020;14(3):36-42. Russian.
36. Shuteeva TV. Vozmozhnosti lechenija kognitivno-jemocional'nyh rasstrojstv u pacientov s hronicheskoy ishemiej mozga [Possibilities of treatment of cognitive-emotional disorders in patients with chronic brain ischemia]. Tihokeanskij medicinskij zhurnal. 2019;1(75):70-3. Russian.
37. Jarikov AV, Lobanov IA, Morev AV, Bojarshinov AA, Fraerman AP, Muhin AS, Voloshin VN, Kleckin AJe. Kompleksnaja diagnostika pri ateroskleroticheskom porazhenii i patologicheskikh deformacijah sonnyh arterij [Complex diagnostics in atherosclerotic lesion and pathological deformities of the carotid arteries]. Juzhno-Ural'skij medicinskij zhurnal. 2018;2:32-47. Russian.
38. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke. 2003;34:1056-83.
39. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MDC, Leon-Jimenez. Antidiabetic drugs and stroke risk. Current evidence. Eur J Intern Med. 2018;48:1-5.
40. Chalela JA, Kang D, Luby M, Ezzeddine M, Latour LL, Todd JW, Dunn B, Warach S. Early magnetic resonance imaging findings in patients receiving tissue plasminogen activation predict outcome: insights into the pathophysiology of acute stroke in the thrombolysis era. Annals of neurology. 2004;55:105-12.
41. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. Am J Med Sci. 2016;3:10-5
42. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, Dávalos A, Majorie CB, van der Lugt A, de Miquel MA, Donnan GA, Roos YB, Bonafe A, Jahan R, Diener HC, van den Berg LA, Levy EI, Berkhemer OA, Pereira VM, Rempel J, Millán M, Davis SM, Roy D, Thornton J, Román LS, Ribó M, Beumer D, Stouch B, Brown S, Campbell BC, van Oostenbrugge RJ, Saver JL, Hill MD, Jovin TG., HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016; 387(10029):1723-31.
43. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch. Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. Stroke. 2003;34(11):2729-35.
44. Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G. Guidelines and Recommendations for Perfusion Imaging in Cerebral Ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke. 2003;34(4):1084-104.
45. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB., American Heart Association Statistics Committee. Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360.
46. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:e38-360.

47. Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva JP, Confort-Gouny S, Cozzone PJ. Metabolic counterpart of decreased apparent diffusion coefficient during hyperacute ischemic stroke: a brain proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Stroke*. 2003;34(7):82-7.
48. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG., DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21.
49. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JB, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology*. 2003;2(2):89-98.
50. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Tsvigoulis G, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Bovi P, Carletti M, Cappellari M, Zedde M, Ntaios G, Karagkiozi E, Athanasakis G, Makaritsis K, Silvestrelli G, Lanari A, Ciccone A, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Becattini C, Mosconi MG, Cimini LA, Soloperto R, Masotti L, Vannucchi V, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Sohn SI, Marcheselli S, Mumoli N, De Lodovici ML, Bono G, Furie KL, Tadi P, Yaghi S, Toni D, Letteri F, Tassinari T, Kargiotis O, Lotti EM, Flomin Y, Mancuso M, Maccarrone M, Giannini N, Bandini F, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Scoditti U, Denti L, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Gourbali V, Orlandi G, Giuntini M, Chiti A, Giorli E, Gialdini G, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Monaco S, Maimone Baronello M, Karapanaviotides T, Caso V. Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants (RAF-NOACs) Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):6-12.
51. Paciaroni M, Bandini F, Agnelli G, Tsvigoulis G, Yaghi S, Furie KL, Tadi P, Becattini C, Zedde M, Abdul-Rahim AH, Lees KR, Alberti A, Venti M, Acciarresi M, D'Amore C, Mosconi MG, Cimini LA, Altavilla R, Volpi G, Bovi P, Carletti M, Rigatelli A, Cappellari M, Putaala J, Tomppo L, Tatlisumak T, Marcheselli S, Pezzini A, Poli L, Padovani A, Masotti L, Vannucchi V, Sohn SI, Lorenzini G, Tassi R, Guideri F, Acampa M, Martini G, Ntaios G, Athanasakis G, Makaritsis K, Karagkiozi E, Vadikolias K, Liantinioti C, Chondrogianni M, Mumoli N, Consoli D, Galati F, Sacco S, Carolei A, Tiseo C, Corea F, Ageno W, Bellesini M, Colombo G, Silvestrelli G, Ciccone A, Lanari A, Scoditti U, Denti L, Mancuso M, Maccarrone M, Ulivi L, Orlandi G, Giannini N, Gialdini G, Tassinari T, De Lodovici ML, Bono G, Rueckert C, Baldi A, D'Anna S, Toni D, Letteri F, Giuntini M, Lotti EM, Flomin Y, Pieroni A, Kargiotis O, Karapanaviotides T, Monaco S, Maimone Baronello M, Csiba L, Szabó L, Chiti A, Giorli E, Del Sette M, Imberti D, Zabzuni D, Doronin B, Volodina V, Michel P, Vanacker P, Barlinn K, Pallesen LP, Barlinn J, Deleu D, Melikyan G, Ibrahim F, Akhtar N, Gourbali V, Caso V. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e010133.
52. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeove OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Sutherland AM, Summers DV, Tirschwell DL., American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):e46-e110.
53. Rohde D, Gaynor E, Large M, Conway O, Bennett K, Williams DJ, Callaly E, Dolan E, Hickey A. Stroke survivor cognitive decline and psychological wellbeing of family caregivers five years post-stroke: a cross-sectional analysis. *Top Stroke Rehabil*. 2019;26(3):180-6.
54. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016;1(3):83-92.
55. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215-22.
56. Xu Y, Parikh NS, Jiao B, Willev JZ, Boehme AK, Elkind MSV. Decision Analysis Model for Prehospital Triage of Patients With Acute Stroke. *Stroke*. 2019;50(4):970-7.
57. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43:16-28.

Библиографическая ссылка:

Старосельцева Н.Г., Агасаров Л.Г. Патогенетический подход к лечению цереброваскулярных расстройств (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-1.pdf> (дата обращения: 11.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-1*

Bibliographic reference:

Staroseltseva NG, Agasarov LG. Patogeneticheskiy podhod k lecheniju cerebrovaskuljarnyh rasstrojstv (kratkij obzor literatury) [Pathogenetic approach to the cure cerebrovascular disorder (a brief review of the literature)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 May 11];3 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ (обзор литературы)

АЛМОХАМАД АЛМАХМУД ТАМИМ, А.Е. КЛИМОВ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия,
e-mail: almahmoudtamim@gmail.com, klimov.pfu@mail.ru

Аннотация. Холедохолитиаз возникает у 1-15% пациентов с желчнокаменной болезнью, когда камни присутствуют в общем желчном протоке. Многие факторы играют важную роль в камнеобразовании, в том числе: бактериалия, дисбаланс водородного показателя, повышенная секреция билирубина и другие факторы. Симптомы и осложнения нарушения общего желчного протока из-за камней в желчном пузыре включают боль, желтушность и сепсис. Общий желчный проток чаще встречается у женщин, беременные женщины, пожилые люди и пациенты с гиперлипидемией. Чтобы поставить правильный и успешный диагноз холедохолитиаза, необходимо провести анализ крови вместе с оценкой функции печени и поджелудочной железы. Кроме того, следует провести трансабдоминальный ультразвук, в дополнение к магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Лечение холедохолитиаза заключается в удалении обструктивных камней с помощью эндоскопии, а эндоскопическое исследование общего желчного протока важно для удаления любых камней, оставшихся после эндоскопического удаления. Пациенту также рекомендуется холецистэктомия для предотвращения дальнейших приступов холедохолитиаза. В этом обзоре представлены данные о характеристиках и диагнозе холедохолитиаза, а также краткое описание доступных методов лечения.

Ключевые слова: холедохолитиаз, ЭРХПГ, МРХПГ, общий желчный проток.

CHOLEDOCHOLITIASIS (a brief review)

ALMOHAMAD ALMAHMUD TAMIM, A.E. KLIMOV

Russian University of Friendship of Peoples, Miklukho-Maclay Str., 6 Moscow, 117198, Russia

Abstract. Choledocholithiasis occurs in 1-15% of patients with gallstone disease, when stones are present in the common bile duct. Many factors play an important role in stone formation, including: bacteribilia, imbalance in pH value, increased secretion of bilirubin and other factors. Symptoms and complications of common bile duct impediment due to gallstones are pain, icterus, and septicemia. Common bile duct occurs more often in females, pregnant women, the elderly, and patients with hyperlipidemia. In order to make a correct and successful diagnosis of choledocholithiasis, a blood test must be performed together with an assessment of liver and pancreatic function. Also, transabdominal ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography should be performed. The treatment of choledocholithiasis is by removing obstructive stones using endoscopy, and an endoscopic examination of the common bile duct is important to remove any stones that remain after the endoscopic removing. Cholecystectomy is also recommended for the patient to prevent further attacks of choledocholithiasis. This review presents data on the characteristics and diagnosis of choledocholithiasis, in addition to a brief description of the available treatments.

Keywords: choledocholithiasis, ERCP, MRCP, common bile duct.

Введение. Холедохолитиаз – это наличие камней в общем желчном протоке (ОЖП). Они представляют собой кристаллизованные отложения, содержащие холестерин и/или билирубин, и были обнаружены при вскрытии египетских и китайских мумий [1]. Подсчитано, что распространенные камни желчных протоков встречаются примерно у 1-15% больных желчнокаменной болезнью [2].

Современным методом лечения камней желчных протоков является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), а в некоторых случаях лапароскопическая холецистэктомия с исследованием желчных протоков. В большинстве центров США при наличии камней в желчных протоках ЭРХПГ обычно сопровождается лапароскопической холецистэктомией [3, 4].

1. **Этиология.** Холедохолитиаз возникает в результате либо образования камней в общем желчном протоке, либо прохождения желчных камней, которые образуются в желчном пузыре, в ОЖП (5). Стаз желчи, бактериалия, химический дисбаланс, повышенная экскреция билирубина, дисбаланс pH и образование осадка – вот некоторые из факторов, которые приводят к образованию этих камней [6]. Реже

камни образуются в внутрипеченочном желчном дереве, называемом первичным гепатолитиазом, и могут привести к холедохолитиазу. Камни, которые слишком велики, чтобы пройти через ампулу ватера, остаются в дистальном общем желчном протоке, вызывая обструктивную желтуху, которая может привести к панкреатиту, гепатиту или холангиту [7]. Камни в желчном пузыре дифференцируются по своему составу. Холестериновые камни состоят в основном из холестерина, в то время как черные пигментные камни в основном состоят из пигмента, а коричневые пигментные камни состоят из смеси пигмента и желчных липидов [8]. Холестериновые камни составляют приблизительно 75% вторичных камней общего желчного протока в Соединенных Штатах, в то время как черные пигментные камни составляют остальную часть [4]. Первичными распространенными камнями желчных протоков обычно являются коричневые пигментные камни. Непроходимость ОЖП желчными камнями приводит к симптомам и осложнениям, которые включают боль, желтуху и сепсис [9].

2. *Эпидемиология.* Холедохолитиаз был обнаружен у 4,6-18,8% пациентов, перенесших холецистэктомию. Частота развития холедохолитиаза у больных желчнокаменной болезнью увеличивается с возрастом. Желчнокаменная болезнь чаще встречается у пациентов женского пола, беременных, пожилых пациентов и пациентов с высоким уровнем липидов в сыворотке крови [10]. Холестериновые камни обычно встречаются у тучных пациентов с низкой физической активностью или у пациентов, которые недавно намеренно сбросили вес [11]. Черные пигментные камни встречаются у пациентов с циррозом печени, пациентов, получающих полное родительское питание, а также у тех, кто подвергся резекции подвздошной кишки. Зародышевые факторы, такие как бактерии, являются источником коричневого пигмента первичных камней общего желчного протока [12].

3. *Патофизиология.* Желчь, вырабатываемая в печени и накапливаемая в желчном пузыре, может привести к образованию желчных камней. У некоторых пациентов с желчнокаменной болезнью камни переходят из желчного пузыря в кистозный проток, а затем в общий желчный проток. Большинство случаев холедохолитиаза вторичны по отношению к переходу желчных камней из желчного пузыря в ОЖП [13]. Первичный холедохолитиаз, представляющий собой образование камней в пределах общего желчного протока, встречается реже. Первичный холедохолитиаз возникает в условиях застоя желчи, что приводит к внутрипротоковому камнеобразованию. Размер желчного протока увеличивается с возрастом. Пожилые люди с расширенными желчными протоками и билиарными дивертикулами подвергаются риску образования первичных камней желчных протоков [14]. Менее распространенными источниками холедохолитиаза являются осложненный синдром Мирицци или гепатолитиаз [15]. Поток желчи затруднен камнями в общем желчном протоке, что приводит к обструктивной желтухе и, возможно, гепатиту. Застойная желчь также может привести к бактерибии и восходящему холангиту. Холангит и сепсис чаще встречаются у пациентов с холедохолитиазом, чем другие источники обструкции желчных протоков, поскольку бактериальная биопленка обычно покрывает распространенные камни желчных протоков [16]. Панкреатический проток присоединяется к общему желчному протоку около двенадцатиперстной кишки, и поэтому поджелудочная железа также может воспалиться из-за непроходимости панкреатических ферментов. Это называется желчнокаменным панкреатитом [17].

4. *История и физическое состояние.* Лечащий врач должен оценить состояние пациента, проведя тщательный анамнез и физикальное обследование. Это включает в себя вопросы о начале, сроках и тяжести боли в животе пациента, в дополнение к любым предыдущим случаям подобной боли. Боль – это колики, расположенные в правом верхнем квадранте живота и средней тяжести. Боль носит прерывистый и повторяющийся характер. Часто пациенты будут подтверждать наличие в анамнезе эпизодов боли в эпигастрии, правом подреберье или эпигастральной боли. Тщательный анализ систем покажет, что пациент, возможно, заметил пожелтение глаз или кожи, испытал зуд и, возможно, тошноту или рвоту. Желтуха возникает, когда камни препятствуют ОЖП, и конъюгированный билирубин попадает в кровоток [18]. У таких пациентов обнаруживается анамнез, включающий глинистый стул и мочу, окрашенную в чайный цвет. Желтуха может возникать эпизодами. У пациента с холангитом также может быть лихорадка, озноб и, возможно, измененное психическое состояние (триада Шарко или пентада Рейнольдса). Камни в желчном пузыре ответственны примерно за половину всех случаев панкреатита. Панкреатит осаждается, когда обструкция ОЖП находится на уровне ампулы ватера [19]. Панкреатическая боль локализуется в эпигастральной и мидабдоминальных областях, носит непрерывный характер (по сравнению с коликами при холедохолитиазе) и иррадирует в спину [20]. Тошнота и рвота также присутствуют. У некоторых пациентов возникают перемежающиеся боли, которые возникают из-за преходящей закупорки общего желчного протока. Транзиторная закупорка возникает, когда из-за плавающих камней или мусора внутри желчного протока возникает преходящая [19].

Врач должен обследовать пациента с особым вниманием к его внешнему виду, коже, жизненным показателям и животу. Болезненность отмечается в правом верхнем квадранте живота. Системные признаки, такие как лихорадка, гипотония и покраснение кожи, если они присутствуют, указывают на инфекцию или сепсис. Признаком Курвуазье является наличие пальпируемого желчного пузыря при осмотре и проявляется при развитии дилатации желчного пузыря вследствие непроходимости общего желчно-

го протока. Следует обратить внимание на любую гипертермию, потоотделение, желтуху, склеральную желтуху, тахикардию, гипотензию, тахипноэ или болезненность правого верхнего квадранта живота [18].

5. *Оценка лабораторных показателей.* Врач должен заказать анализ лейкоцитов, гемоглобина/гематокрита, тромбоцитов, общего билирубина, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, аспартаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы [18]. У пациента с желчнокаменной болезнью общий билирубин, превышающий от 3 мг / дл до 4 мг / дл, сильно ассоциируется с холедохолитиазом [21]. Гамма-глутамилтранспептидаза также повышена. Концентрации *аланинаминотрансферазы* (АЛТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АСТ) в сыворотке крови повышаются при холестатической обструкции желчевыводящих путей, причем повышение уровня щелочной фосфатазы, сывороточного билирубина и *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ) превышает повышение уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови [22]. Положительная прогностическая ценность повышенных печеночных тестов невелика, поскольку печеночные тесты повышены также из-за множества других этиологий. Таким образом, нормальные уровни помогают исключить холедохолитиаз. Разрешение симптомов в сочетании с нисходящими функциональными тестами печени предполагает, что пациент спонтанно прошел желчный камень [23]. Липаза также должна быть проверена для оценки наличия желчнокаменного панкреатита. МНО (Международное нормализованное отношение) с протромбиновым временем также можно заказать для оценки внутренней функции печени [18].

Трансабдоминальное УЗИ – это первый тест, который следует назначить пациенту с подозрением на любое заболевание желчевыводящих путей, включая холедохолитиаз. В большинстве случаев УЗИ брюшной полости показывает расширение общего желчного протока (более 6 мм) и камни в пределах общих желчных протоков [24]. Обнаружение камней ОЖП обычно затрудняется наличием газа в двенадцатиперстной кишке, но ультразвук может точно определить дилатацию ОЖП с точностью до 90%. УЗИ брюшной полости имеет чувствительность 15-40% для обнаружения камней ОЖП. Если сильное подозрение все еще существует на основании анамнеза, физических и лабораторных данных перед лицом отрицательного ультразвукового исследования, то можно заказать *магнитно-резонансную холангиопанкреатографию* (МРХПГ) [24]. МРХПГ также является неинвазивным тестом с чувствительностью 92% и специфичностью 100%. Эндоскопическое УЗИ также может быть использовано для выявления подозрений на холедохолитиаз, но оно является более инвазивным, чем трансабдоминальное УЗИ или МРХПГ. Это влечет за собой введение ультразвукового зонда в двенадцатиперстную кишку под эндоскопическим руководством. Чувствительность и специфичность обнаружения камней ОЖП для МРХПГ, как сообщается, находятся в диапазоне 85-100%. Хотя диагностическая *эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография* (ЭРХПГ) является более чувствительной, она больше не проводится регулярно, учитывая примерно 10%-ный риск развития постпроцедурного панкреатита [24,25].

Если пациент проходит лапароскопическую или открытую холецистэктомию, то для оценки холедохолитиаза также может быть выполнена интраоперационная холангиограмма. Она выполняется путем введения катетера в кистозный проток с последующим введением контрастного вещества, которое очерчивает желчное дерево. Пленки берутся для оценки наличия дефектов пломбирования и поступления контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку. Интраоперационное УЗИ или лапароскопическое УЗИ также позволит выявить холедохолитиаз. Однако эта техника зависит от оператора и обычно не выполняется общими хирургами [26].

6. *Лечение.* Лечение холедохолитиаза заключается в удалении закупоривающих камней с помощью эндоскопических средств. *Ретроградная холангиопанкреатография* (РХПГ) может выполняться под общим наркозом, когда пациент находится в положении лежа или на левом боку, хотя положение лежа является наиболее распространенным. Затем эндоскопист поместит дуоденоскоп во вторую часть двенадцатиперстной кишки и продвинет катетер и проводник в общий желчный проток [27]. Сфинктером затем используется, чтобы отрезать сосочек, используя прижигание, и увеличить ампулу Ватера [27]. Часто камни будут выпущены с этим маневром. Различные ловушки и корзины могут быть использованы для захвата камней и удаления их при необходимости. Баллонный катетер также может быть использован для очистки общего желчного протока для удаления любых камней. Эндоскопист также может поместить стент в общий желчный проток, который будет служить двум целям. Во-первых, все оставшиеся камни будут размягчены, и, возможно, их будет легче удалить с помощью второй РХПГ. Во-вторых, стент будет способствовать оттоку желчи, предотвращая механическую желтуху. Если камни большие, застряли или в желчном дереве много камней, показано хирургическое удаление. Лапароскопическое или открытое исследование общего желчного протока необходимо для удаления любых камней, которые нельзя удалить эндоскопическими методами. Во время того же госпитализации рекомендуется плановая холецистэктомия, чтобы предотвратить будущие эпизоды холедохолитиаза [28].

Холецистэктомия у больных холедохолитиазом остается спорным, но большинство экспертов рекомендуют его. Аргументы могут быть высказаны против холецистэктомии у пациентов, которые плохо переносят хирургическое вмешательство (например, из-за возраста, проблем со здоровьем), пока орган не имеет симптомов [18, 29].

Холецистэктомия не показана для первичных камней ОЖП. Другие варианты хирургического вмешательства включают открытую холдохотомию, трансцистическое исследование (методика очистки ОЖП от камней во время лапароскопической холецистэктомии), чрескожное удаление и экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию [30]. Выбор лечения холедохолитиаза, обнаруженного во время операции по поводу желчнокаменной болезни или холецистита, включает интраоперационное исследование общего желчного протока, интраоперационную РХПГ и послеоперационную РХПГ. Интраоперационная процедура может быть выполнена, если согласие было получено до операции. В противном случае, РХПГ рекомендуется позднее, но во время той же госпитализации [31]. Нет лекарств, которые излечивают холедохолитиаз. Тем не менее, можно использовать однократную дозу ректального индометацина от 50 до 100 мг для предотвращения постпроцедурного панкреатита, если протоком поджелудочной железы манипулировали во время РХПГ. Антибиотики, как правило, не нужны при холедохолитиазе, если только у пациента нет ассоциированного холецистита или холангита [31].

7. *Дифференциальная диагностика.* Рак желчных протоков; опухоль клацкина; стриктура желчного протока; киста холедоха; язвенная болезнь; острый холецистит; дисфункция сфинктера одди; функциональное расстройство желчного пузыря [18, 32].

8. *Инсценировка.* Американское общество эндоскопии желудочно-кишечного тракта предложило следующий подход, который помогает стратифицировать пациентов в зависимости от их вероятности возникновения холедохолитиаза. Для стратификации используются следующие предикторы:

8.1. *Значимые показатели.* Билирубин сыворотки более 4 мг/дл; наличие камня ОЖП на; трансабдоминальном УЗИ; клинические особенности острого холангита; билирубин сыворотки от 1,8 до 4 мг/дл; расширение общего желчного протока на УЗИ [18,33].

8.2. *Умеренные.* Возраст старше 55 лет; ненормальный биохимический тест печени кроме билирубина; клинический желчнокаменный панкреатит [34].

9. *Прогноз.* Прогноз холедохолитиаза зависит от наличия осложнений и их тяжести. Приблизительно 45% пациентов с холедохолитиазом остаются бессимптомными. [35]. Из всех пациентов, которые отказываются от операции или не подходят для операции, только 55% испытывают различные степени осложнений. Менее 20% пациентов испытывают рецидивы симптомов даже после прохождения терапевтических процедур. Если лечение начато в нужное время, прогноз считается благоприятным при общих обстоятельствах [36].

10. *Осложнения.* Панкреатит после РХПГ; сепсис; заражение раны; холангит; оставленные и затронутые камни; желчнокаменный панкреатит; дыхательная недостаточность; травма желчных протоков; почечная недостаточность; печеночная недостаточность и цирроз печени; повреждение печени [36, 37].

11. *Улучшение результатов команды здравоохранения.* Лечение камней общего желчного протока обычно влечет за собой команду хирурга, гастроэнтеролога, рентгенолога, а иногда и гепатобилиарного хирурга [18]. Забота об этих пациентах обычно осуществляется медсестрами. До РХПГ пациент должен быть проинформирован о возможных осложнениях и периоде восстановления [38]. Следует применять профилактику тромбоза глубоких вен. Кроме того, пациент должен быть обучен тому, как использовать стимулирующий спирометр для предотвращения ателектаза в послеоперационном периоде. Тошнота и рвота могут быть купированы противорвотными препаратами. Если боль сильная, пациенту могут потребоваться обезболивающие препараты, отпускаемые по рецепту. Наконец, пациент должен проконсультироваться по физиотерапии и пройти программу по снижению веса, поскольку камни в желчном пузыре чаще встречаются у людей с ожирением [39].

12. *Заключение.* Холедохолитиаз частое проявление симптоматической желчекаменной болезни, которая может привести к обструкции желчных путей, холангиту и панкреатиту. Тонкости в лечении камней общего желчного протока связаны с принятием решения о вероятности холедохолитиаза на основе клинических проявлений и исследований, сроками обращения к лапароскопической холецистэктомии, а также с наличием технологий и опыта хирургов, эндоскопистов и интервенционные радиологи. Тем не менее, хирург должен быть знаком со всеми имеющимися в его распоряжении вариантами ведения пациента с холедохолитиазом, которые освещены в этой статье.

Литература

1. Acalovschi M.M. Cholesterol gallstones: From epidemiology to prevention. Postgraduate Medical Journal // BMJ Publishing Group. 2001. Vol. 77. P. 221–229.
2. Ahmed M.M. Acute cholangitis - an update // World J Gastrointest Pathophysiol. 2018. № 9(1). P. 1–7.
3. Almajid A.N., Sugumar K.K. Physiology, Bile // StatPearls. 2019. №3. P. 19–21.
4. Chan T.A., Yaghoubian A.A., Rosing D.H., Lee E.E., Lewis R.J., Stabile B.E. Total Bilirubin is a Useful Predictor of Persisting Common Bile Duct Stone in Gallstone Pancreatitis // Am Surg. 2008. № 74(10). P. 977–980.

5. Chand B., Ponsky J. Choledocholithiasis. In: *Controversies in Laparoscopic Surgery* Springer Berlin Heidelberg, 2006. P. 261–267. DOI: 10.1007/3-540-30964-0_42.
6. Demehri F.R., Alam H.B. Evidence-Based Management of Common Gallstone-Related Emergencies. *Journal of Intensive Care Medicine* // SAGE Publications Inc. 2016. Vol. 31. P. 3–13. DOI: 10.1177/0885066614554192.
7. Dili A., Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy // *World Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 23. P. 5438–5450. DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5438.
8. Dupuis C.S., Baptista V., Whalen G., Karam A.R., Singh A., Wassef W. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications // *Gastrointest Interv*. 2013. № 2(1). P. 36–46. DOI: 10.1016/j.gii.2013.03.001.
9. Fahrner R., Fingerhut A. Choledocholithiasis [Common Bile Duct (CBD) Stones]. In: *Emergency Surgery Course (ESC®)* // Manual Springer International Publishing, 2016. P. 147–151. DOI: 10.1007/978-3-319-21338-5_15.
10. Frybova B., Drabek J., Lochmannova J., Douda L., Hlava S., Zemkova D. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development // *PLoS One*. 2018. № 13(5). P. 16–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0196475.
11. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians // *CMAJ*. Canadian Medical Association. 2005. Vol. 172. P. 367–379. DOI: 10.1503/cmaj.1040752.
12. Jones M.W., Deppen J.G. *Physiology, Gallbladder*. StatPearls, 2019. 156 p.
13. Junior C.C., Bernardo W.M., Franzini T.P., Luz G.O., Santos M.E.L., Cohen J.M. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials // *World J Gastrointest Endosc*. 2018. № 10(8). P. 130–144. DOI: 10.4253/wjge.v10.i8.130.
14. Jutric Z., Hammill C.W., Hansen P.D. Chapter 36B - Stones in the bile duct: Minimally invasive surgical approaches. In: *Blumgart's Surgery of the Liver. Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition* Elsevier Inc., 2016. P. 604–610. DOI: 10.1016/B978-0-323-34062-5.00143-6.
15. Kang J., Paik K.H., Lee J.C., Kim H.W., Lee J., Hwang J.H. The Efficacy of Clinical Predictors for Patients with Intermediate Risk of Choledocholithiasis // *Digestion*. 2016. № 94(2). P. 100–105. DOI: 10.1159/000448917.
16. Karamanos E., Inaba K., Berg R.J., Resnick S., Okoye O., Alexopoulos S. The Relationship between Age, Common Bile Duct Diameter and Diagnostic Probability in Suspected Choledocholithiasis // *Dig Surg*. 2017. № 34(5). P. 421–428. DOI: 10.1159/000455272.
17. Katarov A.K., Dunkov Z.I., Popadiin I., Katarov K.S. How to measure quality in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) // *Ann Transl Med*. 2018. № 6(13). P. 265–268. DOI: 10.21037/atm.2018.05.01.
18. Klein S., Burke L.E., Bray G.A., Blair S., Allison D.B., Pi-Sunyer X. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 2952–2967. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E.
19. Lee J.M., Boll D.T. *Disease of the Gallbladder and Biliary Tree*. In: *IDKD Springer Series* Springer: Cham, 2018. P. 49–56. DOI: 10.1007/978-3-319-75019-4_5.
20. Makmun D., Fauzi A., Shatri H. Sensitivity and specificity of magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasonography against endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosing choledocholithiasis: The Indonesian experience // *Clin Endosc*. 2017. №50(5). P. 486–490. DOI: 10.5946/ce.2016.159.
21. Molvar C., Glaenger B. Choledocholithiasis: Evaluation, treatment, and outcomes // *Semin Intervent Radiol*. 2016. № 33(4). P. 268–276. DOI: 10.1055/s-0036-1592329.
22. Murphy M.C., Gibney B., Gillespie C., Hynes J., Bolster F. Gallstones top to toe: what the radiologist needs to know // *Insights into Imaging*. Springer. 2020. Vol. 11. P. 13. DOI: 10.1186/s13244-019-0825-4.
23. Parikh M.P., Gupta N.M., Thota P.N., Lopez R., Sanaka M.R. Temporal trends in utilization and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis due to choledocholithiasis from 1998 to 2012 // *Surg Endosc*. 2018. № 32(4). P. 1740–1748. DOI: 10.1007/s00464-017-5856-7.
24. Park C.H. The Management of Common Bile Duct Stones. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi* // *Korean J Gastroenterol*. 2018. Vol. 71. P. 260–263. DOI: 10.4166/kjg.2018.71.5.260.
25. Peron A., Schliemann A.L., Almeida F.A. Understanding the reasons for the refusal of cholecystectomy in patients with cholelithiasis: how to help them in their decision? // *Arq Bras Cir Dig*. 2014. № 27(2). P. 114–119. DOI: 10.1590/S0102-67202014000200007.

26. Resnick E., Shteingart S., Melamud B., Bdolah-Abram T., Zalut T., Reuben A. Enzyme pattern of biliary colic: A counterintuitive picture // *World J Hepatol.* 2016. № 8(36). P. 1629–1636. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1629.
27. Santo M.A., Domene C.E., Riccioppo D., Barreira L., Takeda F.R., Pinotti H.W. Coledocolitíase. Análise do tratamento videolaparoscópico // *Arq Gastroenterol.* 2012. № 49(1). P. 41–51. DOI: 10.1590/S0004-28032012000100008.
28. Singhvi G., Ampara R., Baum J., Gumaste V. ASGE guidelines result in cost-saving in the management of choledocholithiasis // *Ann Gastroenterol.* 2016. № 29(1). P. 85–90.
29. Tazuma S., Unno M., Igarashi Y., Inui K., Uchiyama K., Kai M. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016 // *Journal of Gastroenterology.* Springer Tokyo. 2017. Vol. 52. P. 276–300. DOI: 10.1007/s00535-016-1289-7.
30. Terauchi T., Shinozaki H., Shinozaki S., Sasakura Y., Kimata M., Furukawa J. Single-Stage Endoscopic Stone Extraction and Cholecystectomy during the Same Hospitalization // *Clin Endosc.* 2019. № 52(1). P. 59–64. DOI: 10.5946/ce.2018.107.
31. Tiderington E., Lee S.P., Ko C.W. Gallstones: New insights into an old story [version 1; referees: 3 approved]. F1000Research // Faculty of 1000 Ltd. 2016. Vol. 5. P. 16–18. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.8874.1.
32. van Dijk A.H., de Reuver P.R., Besselink M.G., van Laarhoven K.J., Harrison E.M., Wigmore S.J. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines // *HPB.* Elsevier B. 2017. Vol. 19. P. 297–309. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.011.
33. van Geenen E.J.M., van der Peet D.L., Bhagirath P., Mulder C.J.J., Bruno M.J. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010. № 7(9). P. 495–502. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.114.
34. VanSonnenberg E., Panchanathan R. Percutaneous transcholecystic management of choledocholithiasis: A next horizon for interventional radiologists? // *Radiology.* Radiological Society of North America Inc. 2019. Vol. 290. P. 244–245. DOI: 10.1148/radiol.2018181942.
35. Viriyaraj V., Rookkachart T. Predictive Factors for Choledocholithiasis in Symptomatic Gallstone Patients // *J Med Assoc Thai.* 2016. № 99 (Suppl 8). P. S112–117.
36. Watson R.R., Parsi M.A., Aslanian H.R., Goodman A.J., Lichtenstein D.R., Melson J. Biliary and pancreatic lithotripsy devices // *VideoGIE.* 2018. № 3(11). P. 329–338. DOI: 10.1016/j.vgie.2018.07.010.
37. Williams E., Beckingham I., ElSayed G., Gurusamy K., Sturges R., Webster G. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) // *Gut.* 2017. № 66(5). P. 765–782. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317.
38. Xiao L.K., Xiang J.F., Wu K., Fu X., Zheng M.Y., Song X.X. The reasonable drainage option after laparoscopic common bile duct exploration for the treatment of choledocholithiasis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018. № 42(6). P. 564–569. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.07.005.
39. Zhang W.J., Xu G.F., Huang Q., Luo K.L., Dong Z.T., Li J.M. Treatment of gallbladder stone with common bile duct stones in the laparoscopic era Visceral and general surgery // *BMC Surg.* 2015. № 15(1). P. 7–10. DOI: 10.1186/1471-2482-15-7.

References

1. Acalovschi MM. Cholesterol gallstones: From epidemiology to prevention. *Postgraduate Medical Journal.* BMJ Publishing Group. 2001;77:221-9.
2. Ahmed MM. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2018;9(1):1-7.
3. Almajid AN, Sugumar KK. Physiology, Bil. *StatPearls.* 2019;3:19-21.
4. Chan TA, Yaghoubian AA, Rosing DH, Lee EE, Lewis RJ, Stabile BE. Total Bilirubin is a Useful Predictor of Persisting Common Bile Duct Stone in Gallstone Pancreatitis. *Am Surg.* 2008;74(10):977-80.
5. Chand B, Ponsky J. Choledocholithiasis. In: *Controversies in Laparoscopic Surgery* Springer Berlin Heidelberg; 2006. DOI: 10.1007/3-540-30964-0_42.
6. Demehri FR, Alam HB. Evidence-Based Management of Common Gallstone-Related Emergencies . *Journal of Intensive Care Medicine.* SAGE Publications Inc. 2016;31:3-13. DOI: 10.1177/ 0885066614554192.
7. Dili A, Bertrand C. Laparoscopic ultrasonography as an alternative to intraoperative cholangiography during laparoscopic cholecystectomy. *World Journal of Gastroenterology.* 2017;23:5438-50. DOI: 10.3748/wjg.v23.i29.5438.
8. Dupuis CS, Baptista V, Whalen G, Karam AR, Singh A, Wassef W. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointest Interv.* 2013;2(1):36-46. DOI: 10.1016/ j.gii.2013.03.001.
9. Fahrner R, Fingerhut A. Choledocholithiasis [Common Bile Duct (CBD) Stones]. In: *Emergency Surgery Course (ESC®).* Manual Springer International Publishing, 2016;147-51. DOI: 10.1007/978-3-319-21338-5_15.

10. Frybova B, Drabek J, Lochmannova J, Douda L, Hlava S, Zemkova D. Cholelithiasis and choledocholithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One*. 2018;13(5):16-7. DOI: 10.1371/journal.pone.0196475.
11. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: A guide for clinicians. *CMAJ*. Canadian Medical Association. 2005;172:367-79. DOI: 10.1503/cmaj.1040752.
12. Jones MW, Deppen JG. *Physiology, Gallbladder*. StatPearls; 2019.
13. Junior CC, Bernardo WM, Franzini TP, Luz GO, Santos MEL, Cohen JM. Comparison between endoscopic sphincterotomy vs endoscopic sphincterotomy associated with balloon dilation for removal of bile duct stones: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *World J Gastrointest Endosc*. 2018;10(8):130-44. DOI: 10.4253/wjge.v10.i8.130.
14. Jutric Z, Hammill CW, Hansen PD. Chapter 36B - Stones in the bile duct: Minimally invasive surgical approaches. In: *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas: Sixth Edition* Elsevier Inc.; 2016. DOI: 10.1016/B978-0-323-34062-5.00143-6.
15. Kang J, Paik KH, Lee JC, Kim HW, Lee J, Hwang JH. The Efficacy of Clinical Predictors for Patients with Intermediate Risk of Choledocholithiasis. *Digestion*. 2016;94(2):100-5. DOI: 10.1159/000448917.
16. Karamanos E, Inaba K, Berg RJ, Resnick S, Okoye O, Alexopoulos S. The Relationship between Age, Common Bile Duct Diameter and Diagnostic Probability in Suspected Choledocholithiasis. *Dig Surg*. 2017;34(5):421-8. DOI: 10.1159/000455272.
17. Katarov AK, Dunkov ZI, Popadiin I, Katarov KS. How to measure quality in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Ann Transl Med*. 2018;6(13):265-68. DOI: 10.21037/atm.2018.05.01.
18. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2004;110:2952-67. DOI: 10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E.
19. Lee JM, Boll D. *Disease of the Gallbladder and Biliary Tree*. In: *IDKD Springer Series* Springer: Cham; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-75019-4_5.
20. Makmun D, Fauzi A, Shatri H. Sensitivity and specificity of magnetic resonance cholangiopancreatography versus endoscopic ultrasonography against endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosing choledocholithiasis: The Indonesian experience. *Clin Endosc*. 2017;50(5):486-90. DOI: 10.5946/ce.2016.159.
21. Molvar C, Glaenger B. Choledocholithiasis: Evaluation, treatment, and outcomes. *Semin Intervent Radiol*. 2016;33(4):268-76. DOI: 10.1055/s-0036-1592329.
22. Murphy MC, Gibney B, Gillespie C, Hynes J, Bolster F. Gallstones top to toe: what the radiologist needs to know. *Insights into Imaging*. Springer. 2020;11:13. DOI: 10.1186/s13244-019-0825-4.
23. Parikh MP, Gupta NM, Thota PN, Lopez R, Sanaka MR. Temporal trends in utilization and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute cholangitis due to choledocholithiasis from 1998 to 2012. *Surg Endosc*. 2018;32(4):1740-8. DOI: 10.1007/s00464-017-5856-7.
24. Park CH. The Management of Common Bile Duct Stones. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. *Korean J Gastroenterol*. 2018;71:260-3. DOI: 10.4166/kjg.2018.71.5.260.
25. Peron A, Schliemann AL, Almeida FA. Understanding the reasons for the refusal of cholecystectomy in patients with cholelithiasis: how to help them in their decision? *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(2):114-9. DOI: 10.1590/S0102-67202014000200007.
26. Resnick E, Shteingart S, Melamud B, Bdoлах-Abram T, Zalut T, Reuben A. Enzyme pattern of biliary colic: A counterintuitive picture. *World J Hepatol*. 2016;8(36):1629-36. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1629.
27. Santo MA, Domene CE, Riccioppo D, Barreira L, Takeda FR, Pinotti HW. Coledocolitíase. Análise do tratamento videolaparoscópico. *Arq Gastroenterol*. 2012;9(1):41-1. DOI: 10.1590/S0004-28032012000100008.
28. Singhvi G, Ampara R, Baum J, Gumaste V. ASGE guidelines result in cost-saving in the management of choledocholithiasis. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):85-90.
29. Tazuma S, Unno M, Igarashi Y, Inui K, Uchiyama K, Kai M. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2016. *Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo. 2017;52:276-300. DOI: 10.1007/s00535-016-1289-7.
30. Terauchi T, Shinozaki H, Shinozaki S, Sasakura Y, Kimata M, Furukawa J. Single-Stage Endoscopic Stone Extraction and Cholecystectomy during the Same Hospitalization. *Clin Endosc*. 2019;52(1):59-64. DOI: 10.5946/ce.2018.107.
31. Tiderington E, Lee SP, Ko CW. Gallstones: New insights into an old story [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Research*. Faculty of 1000 Ltd. 2016;5:16-8. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.8874.1.
32. van Dijk AH, de Reuver PR, Besselink MG, van Laarhoven KJ, Harrison EM, Wigmore SJ. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB*. Elsevier B. 2017;19:297-309. DOI: 10.1016/j.hpb.2016.12.011.

33. van Geenen EJM, van der Peet DL, Bhagirath P, Mulder CJJ, Bruno MJ. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(9):495-502. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.114.
34. VanSonnenberg E, Panchanathan R. Percutaneous transcholecystic management of choledocholithiasis: A next horizon for interventional radiologists? *Radiology.* Radiological Society of North America Inc. 2019;290:244-5. DOI: 10.1148/radiol.2018181942.
35. Viriyaraj V, Rookkachart T. Predictive Factors for Choledocholithiasis in Symptomatic Gallstone Patients. *J Med Assoc Thai.* 2016;99 (8):112-7.
36. Watson RR, Parsi MA, Aslanian HR, Goodman AJ, Lichtenstein DR, Melson J. Biliary and pancreatic lithotripsy devices. *VideoGIE.* 2018;3(11):329-38. DOI: 10.1016/j.vgie.2018.07.010.
37. Williams E, Beckingham I, ElSayed G, Gurusamy K, Sturges R, Webster G. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2017;66(5):765-82. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312317.
38. Xiao LK, Xiang JF, Wu K, Fu X, Zheng MY., Song XX. The reasonable drainage option after laparoscopic common bile duct exploration for the treatment of choledocholithiasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2018;42(6):564-9. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.07.005.
39. Zhang WJ, Xu GF, Huang Q, Luo KL, Dong ZT, Li JM. Treatment of gallbladder stone with common bile duct stones in the laparoscopic era Visceral and general surgery. *BMC Surg.* 2015;15(1):7-10. DOI: 10.1186/1471-2482-15-7.

Библиографическая ссылка:

Тамим Алмохамад Алмазмуд, Климов А.Е. Холедохолитиаз (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-2.pdf> (дата обращения: 18.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-2*

Bibliographic reference:

Tamim Almohamad Almahmud, Klimov AE. Holedocholitiaz (obzor literatury) [Choledocholithiasis (a brief review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2021 [cited 2021 May 18];3 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ ИНГУШЕТИЯ ЗА 2020 ГОД**

Т.И. КОДЗОЕВА, Л.С. ХУТИЕВА, Р.Ю. ЕВЛОЕВ, М.И. КОДЗОЕВА

*Ингушский государственный университет, пр-кт И.Б. Зязикова, д. 7, г. Магас, 366700, Россия,
e-mail: kod7330030@mail.ru*

Аннотация. Проблема туберкулезной инфекции является актуальной для Республики Ингушетия, так как республика является дотационной с нестабильным социально-экономическим положением, с высоким уровнем безработицы и низким уровнем жизни, а также с ростом численности социально-дезадаптированных групп населения (лица, страдающие алкоголизмом, наркоманией, безработные, беженцы и др.). Учитывая социальный характер данного заболевания, где бедность – это главный показатель, **целью исследования** является изучение социально-гигиенических особенностей заболеваемости туберкулезом в Республике Ингушетия. **Материалы и методы исследования.** Изучен контингент больных туберкулезом в Ингушском Республиканском противотуберкулезном диспансере за 2020 год. В исследовании включены статистические данные впервые выявленных случаев туберкулезной инфекции в Республике Ингушетия. **Результаты и их обсуждение.** Общее число больных туберкулезом среди взрослого населения, состоящих на учете в Ингушском Республиканском противотуберкулезном диспансере в 2020 г., составляло 193 человека. Основная масса – это больные вследствие туберкулеза органов дыхания – 94,8% от общего числа. Общее число мужчин составляет 47,2%, а женщин – 52,8%. **Выводы.** Число больных с туберкулезной инфекцией в республике снижается с каждым годом несмотря на то, что нерешенных социальных вопросов все еще много. Самый высокий удельный вес у мужчин отмечен в возрасте 45-54 года и 55-64 года – 21 и 26 больных соответственно; а у женщин в возрасте 65 лет и старше – 27 заболевших.

Ключевые слова: туберкулез, органы дыхания, возрастная группа, Республика Ингушетия.

**MAIN INDICATORS OF TUBERCULOSIS INCIDENCE AMONG THE ADULT POPULATION
IN THE REPUBLIC OF INGUSHETIA FOR 2020**

T.I. KODZOEVA, L.S. KHUTIEVA, R.Y. EVLOEV, M.I. KODZOEVA

*Ingush State University, I.B. Zyazikov Ave., 7, Magas, Republic of Ingushetia, 366700, Russia,
e-mail: kod7330030@mail.ru*

Abstract. The problem of tuberculosis infection is relevant for the Republic of Ingushetia, since the republic is subsidized with an unstable socio-economic situation, with a high level of unemployment and a low standard of living, as well as with an increase in the number of socially maladapted groups of the population (persons suffering from alcoholism, drug addiction, unemployed, refugees, etc.). Taking into account the social nature of this disease, where poverty is the main indicator, the **research purpose** is to study the social and hygienic characteristics of the incidence of tuberculosis in the Republic of Ingushetia. **Materials and research methods.** The contingent of tuberculosis patients in the Ingush Republican tuberculosis dispensary for 2020 was studied. The study includes statistical data on newly diagnosed cases of tuberculosis infection in the Republic of Ingushetia. **Results and its discussion.** The total number of tuberculosis patients among the adult population registered at the dispensary in 2020 was 193 people. The majority are patients with respiratory tuberculosis – 94.8% of the total. The total number of men is 47.2%, and women are 52.8%. **Conclusion.** The number of patients with tuberculosis infection in the republic is decreasing every year, despite the fact that there are still many unresolved social issues. The highest proportion in men was noted at the age of 45-54 and 55-64 – 21 and 26 patients, respectively; and in women aged 65 and over – 27 cases.

Keywords: tuberculosis, respiratory organs, age group, Republic of Ingushetia.

Актуальность. Туберкулез (ТБ) остается основной причиной заболеваемости и смертности в развивающихся странах. С открытием химиотерапии в 1940-х годах и принятием стандартизированного короткого курса в 1980-х годах считалось, что туберкулез будет сокращаться во всем мире [4]. Хотя в большинстве развитых стран наблюдалась тенденция к снижению, во многих развивающихся странах этого не было. В развивающихся странах около 7% всех смертей связано с туберкулезом, который является наиболее частой причиной смерти взрослых от одного источника инфекции. Это первое инфекционное заболевание, объявленное *Всемирной организацией здравоохранения* (ВОЗ) глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения [3].

Связь между бедностью и туберкулезом хорошо известна, и самые высокие показатели заболеваемости туберкулезом были обнаружены в беднейших слоях общества. ТБ чаще встречается у людей с низким доходом, живущих в перенаселенных районах, и у лиц с низким уровнем образования [2]. Бедность может привести к плохому питанию, что может быть связано с нарушением иммунной системы. С другой стороны, бедность, приводящая к переполненным жилищным условиям, плохой вентиляции и плохим гигиеническим привычкам повысит риск передачи ТБ.

В Республике Ингушетия (РИ) за последние 20 лет наблюдается снижение числа впервые выявленных случаев туберкулеза. Пик заболеваний пришелся на конец 1990-х и начало 2000-х, это было связано с политической нестабильностью и экономическим кризисом в РИ, в виду ее непосредственного соседства с Чеченской Республикой, где проходили военные действия, и республика приняла большое количество беженцев. Самый высокий показатель впервые выявленных случаев заболеваемости туберкулезом в РИ был в 2001 году и составил 811 больных [1]. В последние годы в связи с политико-экономической стабильностью видна тенденция снижения показателей заболеваемости.

Цель исследования – изучить социально-гигиенические особенности заболеваемости туберкулезом в Республике Ингушетия.

Материалы и методы исследования. Проблема туберкулеза является актуальной для Республики Ингушетия. Изучен контингент больных туберкулезом, состоящих на учете в Ингушском Республиканском противотуберкулезном диспансере.

Единица наблюдения – больной туберкулезом.

База исследования – Ингушский Республиканский противотуберкулезный диспансер.

Объект исследования – совокупность больных, состоящих на учете в диспансере.

Период наблюдения – 2020 год.

Исследование сплошное. Число наблюдений составило 193 больных туберкулезом.

Источники информации: амбулаторная карта больных, статистические данные по РИ.

Методы исследования: документальный, аналитический, статистический.

В ходе исследования были получены следующие данные.

Результаты и их обсуждение. Общее число больных туберкулезом среди взрослого населения, состоящих на учете в диспансере в 2020 г., составило 193 человека, в том числе женщин чуть больше – 102 человек или 52,8%, а мужчин – 91 человек или 47,2% от общего числа (табл. 1). У взрослого населения основную массу составляли больные вследствие туберкулеза органов дыхания – 183 человека или 94,8%, вследствие туберкулеза других органов очень мало – всего 10 человек или 5,2% от общего числа. У женщин больные вследствие туберкулеза органов дыхания составляют 96 человек или 94,1%, вследствие туберкулеза других органов – 6 человек или 5,9%. У мужчин вследствие туберкулеза органов дыхания – 87 человек или 95,6%, вследствие туберкулеза других органов – 4 человек или 4,4% (табл. 1, рис.1). В контингенте больных вследствие туберкулеза органов дыхания удельный вес женщин больше – 52,5%, мужчин – 47,5%. В контингенте больных вследствие туберкулеза других органов преобладают женщины – 60,0%, мужчин – 40,0% (табл. 1).

Таблица 1

**Общая характеристика контингента больных туберкулезом
в республике Ингушетия**

Пол	Общее число больных		в том числе				Итого	Соотношение по полу	
			туберкулез органов дыхания		туберкулез других органов			туберкулез органов дыхания	туберкулез других органов
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		%	%
Мужчины	91	47,2	87	95,6	4	4,4	100,0	47,5	40,0
Женщины	102	52,8	96	94,1	6	5,9	100,0	52,5	60,0
Оба пола	193	100,0	183	94,8	10	5,2	100,0	100,0	100,0

Анализ общего контингента больных туберкулезом по полу и возрасту показал, что в четырех возрастных группах преобладают женщины, а в двух – мужчины. Мужчины преобладают в группах: в возрасте 45-54 и 55-64, где они составляют соответственно 52,5% (21 больных) и 57,8% (26 больных). Удельный вес женщин больше в возрастных группах: 18-24, 25-34, 35-44 и 65 и старше, и составляет соответственно 60% (3 больных), 57,1% (8 больных), 59,4% (19 больных) и 62,8% (27 больных) (рис. 2).

Анализ общего контингента больных по возрасту показал, что удельный вес больных больше в четырех возрастных группах: в возрасте 35-44 лет – 17,9%, 45-54 лет – 22,4%, 55-64 лет – 25,1% и в возрасте 60 лет и старше – 24%. Мужчин больше в группах: в возрасте 45-54 лет – 25% и 55-64 лет – 31%. В

остальных группах преобладают женщины, где самый высокий показатель в возрасте 65 лет и старше – 28,4% (табл. 2, рис. 3).

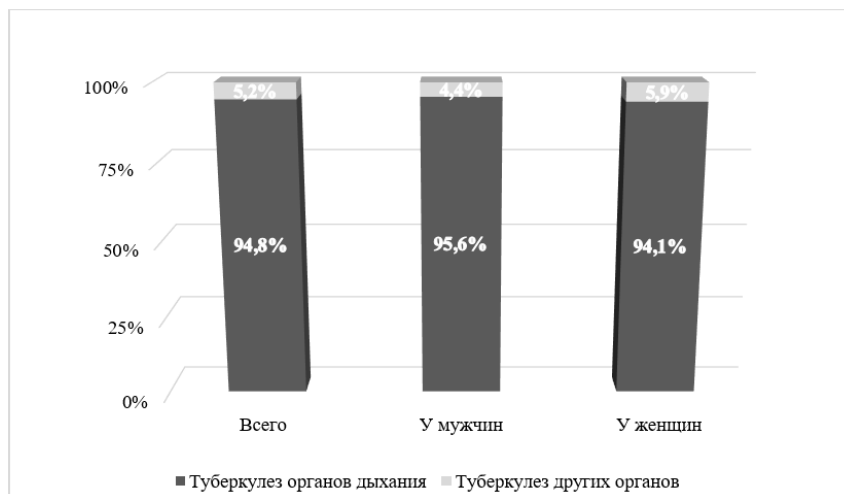


Рис. 1. Структура контингента больных с учетом нозологии (в %)

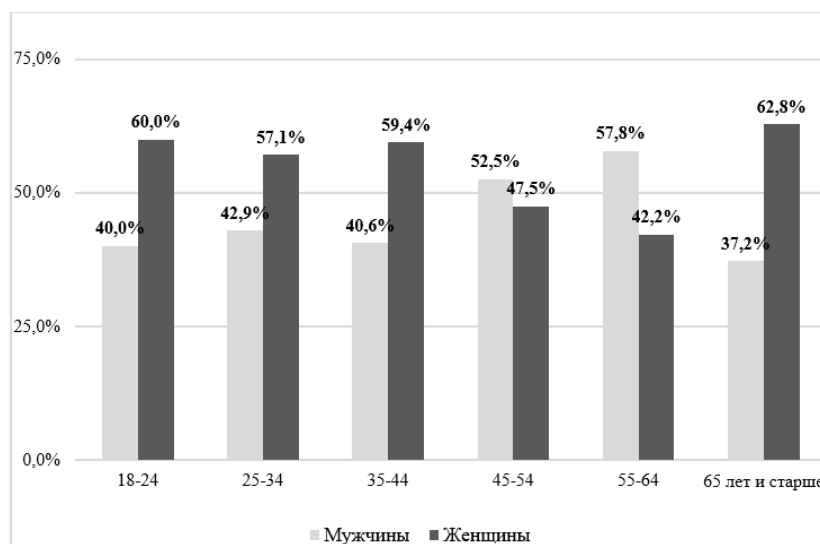


Рис. 2. Структура контингента больных туберкулезом по полу в различных возрастных группах (в %)

Таблица 2

Структура контингента больных туберкулезом по возрасту (в %)

Возраст	В том числе		
	Всего	Мужчины	Женщины
18-24	2,8	2,4	3,2
25-34	7,8	7,1	8,4
35-44	17,9	15,5	20,0
45-54	22,4	25,0	20,0
55-64	25,1	31,0	20,0
65 лет и старше	24,0	19,0	28,4
Всего	100,0	100,0	100,0

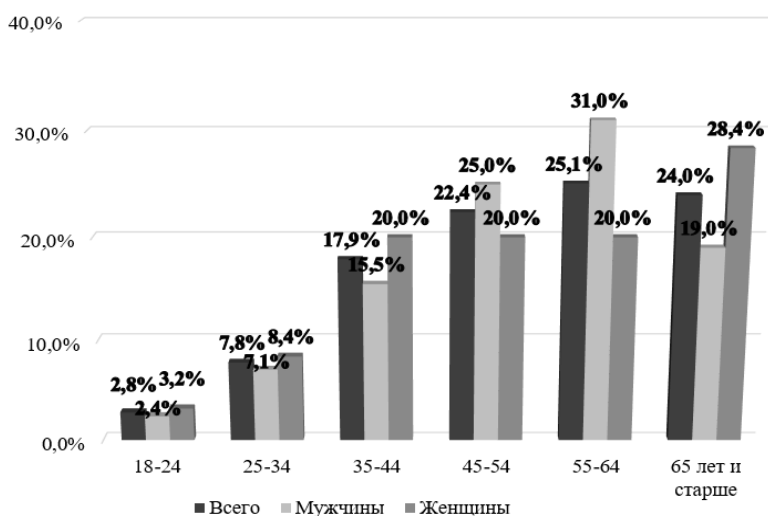


Рис. 3. Возрастно-половая структура общего контингента больных туберкулезом (в %)

Выводы. Общее число больных туберкулезом среди взрослого населения, состоящих на учете в Ингушском Республиканском противотуберкулезном диспансере в 2020 г., составляло 193 человека. Основная масса – это больные вследствие туберкулеза органов дыхания – 94,8% от общего числа. Общее число мужчин составляет 47,2%, а женщин – 52,8%. Самый высокий процент больных туберкулезом у женщин – это нетрудоспособный возраст (65 лет и старше), самое большое число больных среди мужчин предпенсионного возраста (55-64 лет).

Литература

1. Кодзоева Т.И. Социально-гигиенические аспекты заболеваемости и инвалидности вследствие туберкулеза в Республике Ингушетия и профессиональная реабилитация инвалидов: автореф. дис. ... к.м.н. Москва, 2004. 26 с.
2. Поваляева Л.В., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Впервые выявленный туберкулез легких и способ его выявления // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 5. С. 113–114.
3. Туберкулез (2020). Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (дата обращения: 25.02.2021).
4. Шмелев Е.И., Куклина Г.М., Пунга В.В. Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы // Пульмонология. 2010. №5. С. 38–40.

References

1. Kodzoeva TI. Social'no-gigienicheskie aspekty zabolevaemosti i invalidnosti vsledstvie tuberkuleza v Respublike Ingushetija i professional'naja reabilitacija invalidov [Social and hygienic aspects of morbidity and disability due to tuberculosis in the Republic of Ingushetia and professional rehabilitation of disabled people] [dissertation]. Moscow, 2004. Russian.
2. Povalyeva LV, Borodulina EA, Borodulin BE. Vpervye vyjavlennyj tuberkulez legkih i sposob ego vyjavlenija [Newly diagnosed pulmonary tuberculosis and the method of its detection]. Tuberculosis and lung diseases. 2011;88(5):113-4. Russian.
3. Tuberkulez [Tuberculosis (2020)]. World Health Organization. Russian. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
4. Shmelev EI, Kuklina GM, Punga VV. Tuberkulez legkih i soputstvujushhie zabolevanija respiratornoj sistemy [Pulmonary tuberculosis and concomitant diseases of the respiratory system]. Pulmonology. 2010;5:38-40. Russian.

Библиографическая ссылка:

Кодзоева Т.И., Хутиева Л.С., Евлоев Р.Ю., Кодзоева М.И. Основные показатели заболеваемости туберкулезом среди взрослого населения в республике Ингушетия за 2020 год // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-3.pdf> (дата обращения: 20.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-3*

Bibliographic reference:

Kodzoeva TI, Khutieva LS, Evloev RY, Kodzoeva MI. Osnovnye pokazateli zabolevaemosti tuberkulezom sredi vzroslogo naselenija v respublike Ingushetija za 2020 god [Main indicators of tuberculosis incidence among the adult population in the republic of Ingushetia for 2020]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 May 20];3 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-3*
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ОЦЕНКА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА МЕРТВороЖДЕНИЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ГЕСТАЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.В. КАСТОР

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

Аннотация. *Цель исследования* – изучить специфику мертворождаемости на разных гестационных сроках, определить соответствующие факторы риска. *Материалы и методы исследования.* Ретроспективно изучено 122 случая мертворождения в родовспомогательных учреждениях III уровня (2016-2019 гг.): 1 группа – мертворождение в сроке 23-27 нед. ($n=36$); 2 группа – 28-34 нед. ($n=44$); 3 группа – 35-39 нед. ($n=42$). Для показателей со статистической значимостью менее 0,05 (по критерию хи-квадрат) вычисляли отношение шансов с 95% доверительным интервалом. *Результаты и их обсуждение.* К группе риска очень раннего мертворождения относятся беременные в возрасте старше 28 лет, с низким индексом массы тела, в анамнезе имеющие невынашивание или искусственные аборты, с симптомами угрозы прерывания при настоящей беременности. Факторами риска раннего мертворождения являются: нейрциркуляторные расстройства у беременной, преэклампсия, проживание в сельской местности, отсутствие зарегистрированного брака. При позднем мертворождении значимо чаще встречаются врожденные пороки развития плода, заболевания щитовидной железы у беременной, возраст младше 28 лет, отсутствие наблюдения в женской консультации или поздняя постановка на учет, отеки беременных, избыточная масса тела, внутриутробная гипоксия плода. *Выводы.* В зависимости от срока беременности выделяются разные патогенетические варианты антенатальной гибели плода, что следует учитывать при отнесении пациенток к соответствующей группе риска.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, мертворождение, срок беременности, факторы риска.

ASSESSMENT OF MEDICAL AND SOCIAL RISK FACTORS
OF STILLBIRTH DEPENDS ON GESTATIONAL AGE: A RETROSPECTIVE STUDY

M.V. KASTOR

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

Abstract. *The research purpose* was to find out the stillbirth specifics at different gestational ages and to determine the corresponding risk factors. *Research materials and methods.* We retrospectively studied 122 stillbirths in the 3rd level obstetric hospitals in 2016–2019. They were divided into three groups: the 1st group - stillbirths at term of 23-27 wks ($n=36$); the 2nd one - at 28-34 wks ($n=44$); the 3rd one - at 35-39 wks ($n=42$). Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated for indicators with the significance less than 0.05 according to the chi-squared test. *Results and its discussion.* The risk factors of extremely preterm stillbirth are the age over 28 years old, a low body mass index, an early miscarriage or induced abortion in anamnesis and the symptoms of threatening abortion during the present pregnancy. The risk factors of preterm stillbirth are vascular dysautonomia, preeclampsia, living in the countryside, no registered marriage. And finally the risk factors of stillbirth at term are congenital fetal malformations, thyroid diseases, the age under 28 years, not visiting the clinics after impregnation or late first visit, pregnant's oedema, overweight and intrauterine fetal hypoxia. *Conclusions.* There are different pathogenetic variants of antenatal fetal death depending on gestational age which should be taken into account when attributing the pregnant to the appropriate risk group.

Keywords: antenatal fetal death; stillbirth; gestational age; risk factors.

Введение. Несмотря на определенный прогресс, достигнутый в последние годы в антенатальной охране плода, мертворождение (МР) даже в странах с высоким и средним уровнем дохода остается важным и далеко не до конца объясненным явлением, хотя в 2016 г. ВОЗ были актуализированы принципы классификации причин МР, заложенные в МКБ-10 [3, 10]. МР является сложным многофакторным феноменом, истинные причины которого в большинстве случаев остаются неизвестными [1, 13].

В Европе и США остаются необъясненными примерно 20% МР, произошедших на раннем сроке, и 40% поздних МР [13]. В РФ в качестве причины МР в 87% случаев указывается внутриутробная гипоксия или асфиксия плода, в том числе в 40% случаев гипоксия сочетается с осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек [3]. Очевидно, что эти данные не приближают нас к понима-

нию этиологии МР и лишь частично отражают патогенез, поэтому в научных исследованиях последних лет неоднократно отмечалось, что гипоксия плода и плацентарная недостаточность, как основной этиологический фактор гипоксии являются механизмами, а не причинами МР [15].

Отмечено, что в разных странах и регионах преобладают специфические факторы риска МР, также указывается, что их роль может варьировать в зависимости от срока гестации [1, 3, 4, 17].

В соответствии с принципами доказательной медицины следует сосредоточиться на выявлении факторов риска МР, и прежде всего тех, которые имеют прогностическую значимость. В настоящее время не существует соответствующих общепринятых алгоритмов, в том числе потому, что факторы риска, выявленные в начале беременности, считаются слабыми предикторами исхода родов [11, 12]. Между тем, их выявление на ранних сроках беременности и регулярный пересчет позволяют разработать превентивные управленческие стратегии сокращения показателя мертворождаемости (подобный подход предусмотрен также действующим Приказом Минздрава № 1130н от 20.10.2020 г.). Это должно позволить в будущем создать более эффективные методы мониторинга состояния плода и прогнозирования неблагоприятных исходов [2, 11].

Цель исследования – установить значение демографических, социальных и медицинских факторов риска, которые могут быть установлены на этапе прегравидарной подготовки и тех, которые становятся очевидны в течение беременности, а также их соответствующий вклад в частоту МР на различных сроках беременности в регионе центральной России.

Материалы и методы исследования. При разбиении выборки на группы сравнения нами был принят с небольшими изменениями подход, соответствующий общепринятой классификации *преждевременных родов* (ПР) [7], верификация производилась с помощью кластерного анализа *K*-средними.



Рис. 1. Описание критериев включения-исключения и групп исследования

Критерии включения/исключения и дизайн исследования представлены на рис. 1. Были проанализированы обезличенные копии медицинской документации (обменные карты, истории ведения беременности и родов, протоколы врачебной комиссии по анализу случаев МР). Исследование носило ретроспективный характер, поэтому заключение этического комитета не требовалось.

Определения. Мертворождение определяли как рождение плода, у которого отсутствуют признаки живорождения, при сроке беременности не менее 22 недели и массе плода не менее 500 г (Приказ Минздравсоцразвития № 1687н от 27.12.2011 г., ред. 2019 г.). Срок беременности устанавливали на основании даты последней менструации или данных УЗИ в первом триместре.

Аntenатальная гибель – смерть плода, наступившая до начала родов; интранатальная гибель – после начала родов, но до рождения.

Синдром задержки роста плода (СЗРП) как клинический диагноз верифицировался по критериям, принятым в 2020 г. ISUOG, основными из которых являются: вес и/или размеры плода менее 3-го пер-

центиля; или менее 10-го перцентиля при наличии плацентарных нарушений/преэклампсии; или более 10-го перцентиля при отсутствии роста плода в течение 2 недель [12].

Индекс массы тела (ИМТ) матери до беременности был классифицирован следующим образом: недостаточный вес – $<18,5 \text{ кг/м}^2$, низкий (нормальный) вес – $18,5-21,9 \text{ кг/м}^2$, высокий (нормальный) вес – $22-24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточный вес – $25-29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирение – $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ [8, 19].

Статистическая обработка данных. Анализ проводился с использованием программы *IBM SPSS Statistics v.23* (разработчик – *IBM Corporation*). Для количественных переменных рассчитаны: среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), 95% *доверительный интервал* (ДИ). Номинальные и ранговые переменные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения номинальных показателей использованы критерий χ^2 Пирсона и *отношение шансов* (ОШ) с 95% ДИ. Приняты 5% уровень статистической значимости ($\alpha=0,05$) и 80% уровень мощности статистического критерия ($\beta=0,2$).

Результаты и их обсуждение. Возраст женщин в выборке составил $29,7 \pm 5,6$ лет (95% ДИ 28,7–30,7), ИМТ – $27,7 \pm 6,0$ (95% ДИ 26,7–28,8). Средний срок беременности – $31,5 \pm 4,9$ недель (95% ДИ 30,7–32,4). Популяционные данные, позволили нам оценить несколько известных, а также новых факторов риска МР, которые требуют подробного изучения в будущем. Эти факторы имеют различные клинические последствия.

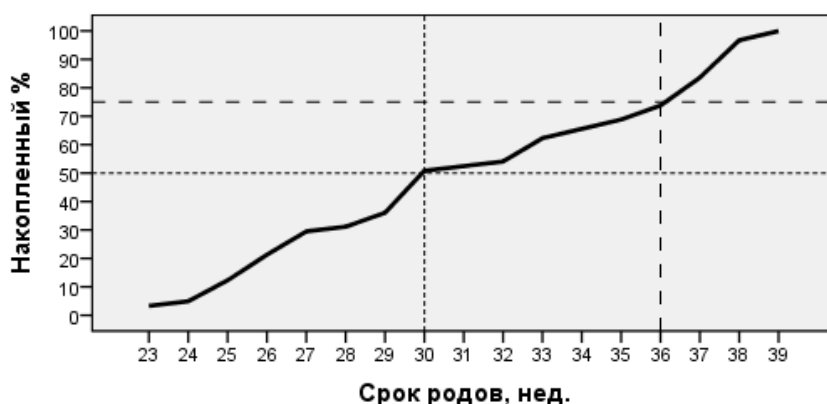


Рис. 2. Распределение доли мертворождений по неделям беременности

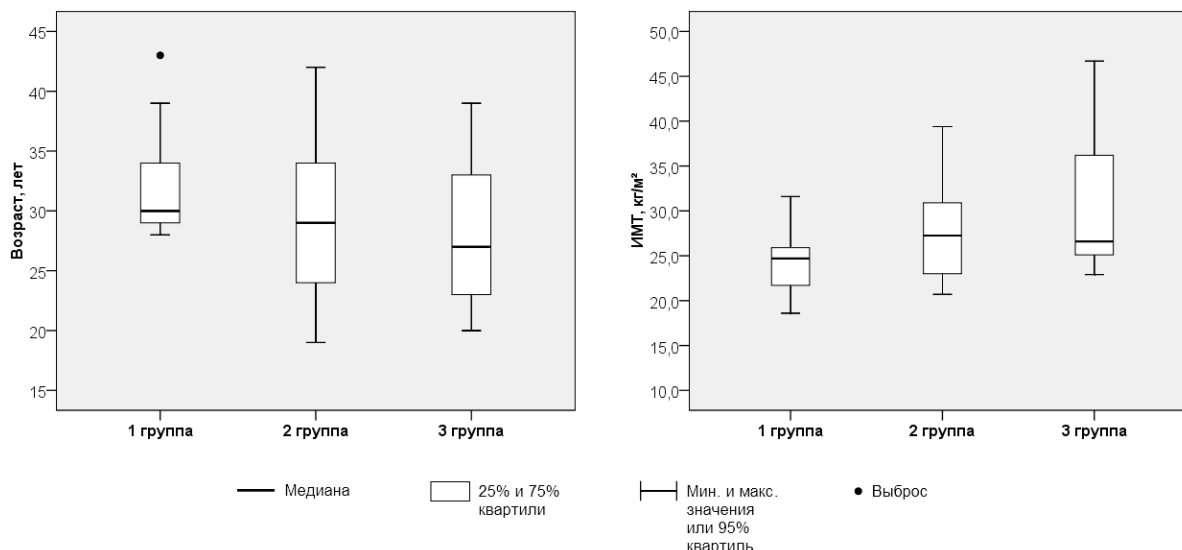


Рис. 3. Динамика изменения возраста и индекса массы тела в исследуемых группах

Из рис. 2 видно, что более четверти всех МР имели место на 37-39 нед., увеличение доли показателя в эти сроки наблюдается во многих странах [14]: в Швеции – около 15% всех МР [17], в США – около 10% [13], в Китае – до 30% [20]. Почти три четверти МР произошли не позднее 36-й нед. и около половины – уже к 30-й нед. беременности, в том числе более 21% МР произошли на сроке 29-31 нед. Во многих странах подобные скачки не регистрируются, например, в США средняя еженедельная доля МР с 25-26 по 35-36 недель гестации составляет 3-5% [13]. Пик на 29-й неделе, когда процент МР сравним с таковым при срочных родах, отмечен в Китае [20], что связано с учетом МР в этой стране с 28 недель.

Период 28-30 нед. гестации уже был отмечен в Тульском регионе как критический [6]. Вероятно, это связано с кризисными моментами внутриутробного развития: во-первых, в сроке 28-33 нед. в случае сбоя компенсаторно-приспособительных механизмов часто проявляются острые нарушения маточно-плацентарного кровотока, в том числе крупноочаговая или субтотальная отслойка плаценты; во-вторых, к 32-35 нед. проницаемость плацентарного барьера становится максимальной (в том числе для инфекций) [2, 5, 7].

Анализ возрастных особенностей показал тенденцию к снижению возраста беременных по мере увеличения срока родоразрешения и увеличения ИМТ (рис. 3).

Наши результаты (см. рис. 4–6) свидетельствуют о значительных различиях факторов риска МР в зависимости от срока беременности.

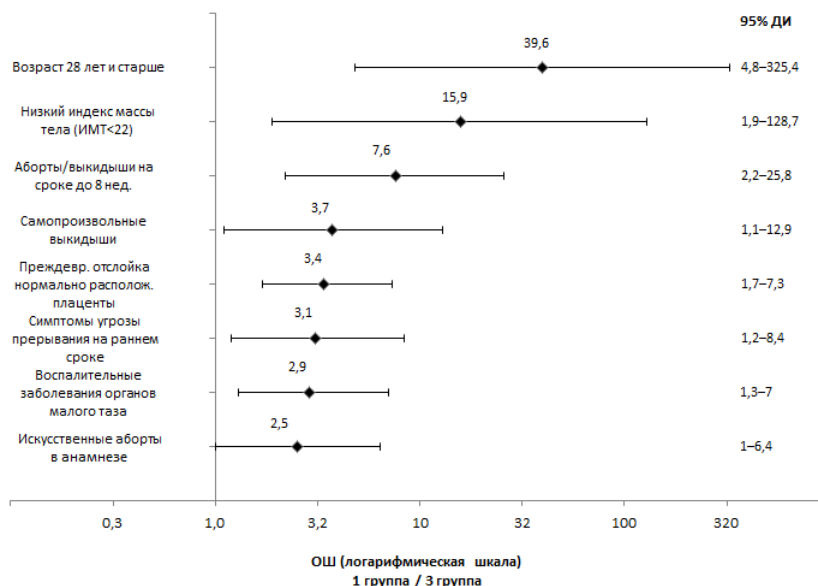


Рис. 4. Факторы риска очень раннего мертворождения

Значимым фактором очень раннего МР явился дефицит массы тела (рис. 4). Консультирование по вопросам питания ценно не только для женщин с избыточным весом, но и для пациенток с недостаточным весом, поскольку последний связан с повышенным риском МР, ПР и СЗРП; женщины детородного возраста должны поддерживать нормальный ИМТ до беременности [18].

Мы не выявили значимых межгрупповых различий в частоте выявления инфекционных поражений плаценты (в среднем, 9%); плацентарной недостаточности (50%) и СЗРП (54%). Это свидетельствует о том, что указанные факторы играют важную роль в течение всей беременности. При этом частой причиной острого нарушения плодово-плацентарного кровотока является отслойка плаценты, в том числе нормально расположенной, что значимо чаще имело место в 1 группе [15].

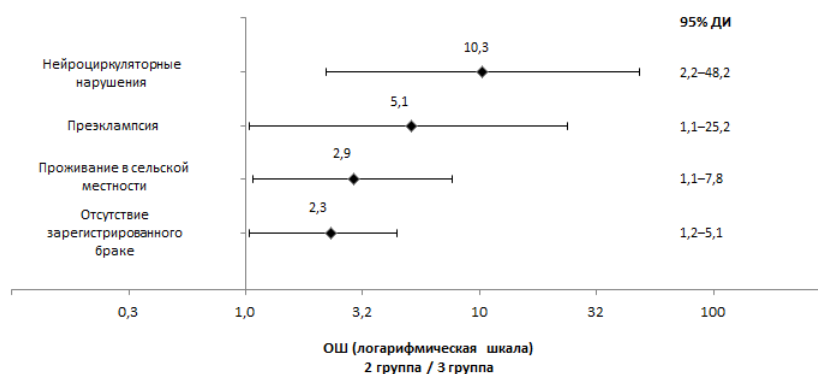


Рис. 5. Факторы риска раннего мертворождения

Во 2 группе значимо выше была доля сельских жительниц (рис.5), при этом для большинства из них было характерно выявление инфекций только после постановки на учет по беременности. Действительно, по данным [9] у родильниц с МР из села чаще диагностировались инфекционные заболевания (а также геморрагические, гематологические, эндокринные и метаболические нарушения). В этой группе

значимо чаще имела место *преэклампсия* (ПЭ) и нейроциркуляторные нарушения, которые по современным представлениям являются «маскировкой» психологического неблагополучия и/или артериальной гипертензии и ПЭ [2]. Можно предполагать, что у таких женщин вследствие определенных социально-бытовых условий имело место недостаточное наблюдение, отсутствие ранней диагностики и необходимой хорошо известной профилактики ПЭ [2].

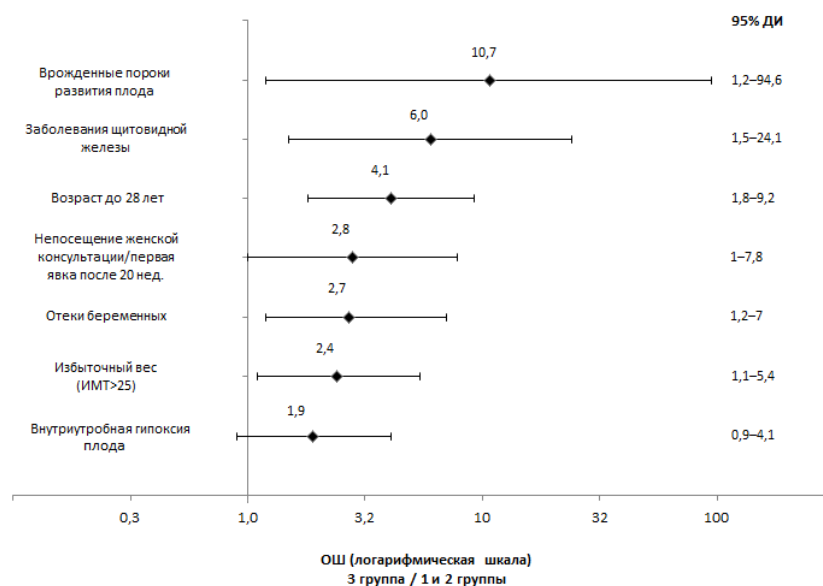


Рис. 6. Факторы риска позднего мертворождения

Ожирение как основной компонент метаболического синдрома связано с развитием СЗРП, ПЭ, макросомии плода, гестационного СД, синдромом внезапной смерти плода, оно также оказывает негативное влияние на гемостаз, повышает риск тромботических осложнений [8]. Избыточный вес значимо чаще встречался у женщин 3 группы (рис. 6), т.е. был больше ассоциирован с поздним МР. Можно также предполагать, что у части женщин с поздним МР избыточный вес до определенного времени играл некоторую протективную роль в связи с феноменом метаболически здорового ожирения [19].

На поздних сроках беременности также существенно чаще проявлялась внутриутробная гипоксия. Активно растущий в эти сроки плод становится более уязвим в отношении к механической травме и механическому уменьшению маточно-плацентарного кровотока. Например, предполагается, что при сне матери в положении на спине происходит сдавление полой вены и аорты, что потенциально уменьшает венозный возврат и, в конечном итоге, плацентарный кровоток и оксигенацию плода; оптимальной позой для сна у беременной после 30 нед. гестации является положение на левом боку [16].

Выводы. В 1 группе наименьшее количество управляемых факторов риска, типичен осложненный акушерско-гинекологический анамнез, пациентки с ранних сроков находились под наблюдением, диагностировалась угроза прерывания, но гибель плода предотвратить не удалось. Для 2 группы было характерно несвоевременное выявление акушерской и экстрагенитальной патологии, более позднее начало наблюдения вследствие определенных социально-бытовых условий. В 3 группе имелся наибольший потенциал для сохранения беременности, были необходимы коррекция эндокринных нарушений и ожирения, контроль за состоянием плода со стороны матери, своевременная госпитализация. Таким образом, имеют место разные патогенетические варианты антенатальной гибели плода в зависимости от срока беременности, что следует учитывать при отнесении пациенток к соответствующей группе риска.

Данное исследование имеет следующие ограничения и недостатки. Во-первых, по причине отсутствия или неполноты данных более чем в половине рассмотренных материалов не были изучены некоторые значимые факторы риска: наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя и/или психоактивных веществ); особенности трудовой деятельности (интеллектуальный или физический труд, степень занятости, трудность выполняемой работы); психоэмоциональный статус. Во-вторых, в исследовании не была включена контрольная группа родильниц с живорождением, т.к. мы изучали распределение по гестационному сроку факторов риска МР, уже известных из литературы [1, 3, 4, 6, 10, 17].

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Беженарь В.Ф., Иванова Л.А., Айламазян Э.К. Мертворождение: предпосылки и факторы риска // Акушерство, гинекология и репродукция. 2020. Т.14, №5. С. 634–643.
2. Волков В.Г., Бадалова Л.М. Особенности течения беременности у первородящих с ранней преэклампсией // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2019. Т.6, №3. С. 145–150.
3. Волков В.Г., Кастор М.В. Современные взгляды на проблему классификации и определения причин мертворождения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т.20, №3. С. 29–34.
4. Гранатович Н.Н., Фролова Е.Р. Региональные аспекты мертворождаемости // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т.25, №3. С. 223–226.
5. Кастор М.В., Волков В.Г. Особенности родоразрешения при антенатальной гибели плода // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020. Т.7, №3. С. 124–130.
6. Копырин И.Ю. Факторы риска антенатальной гибели плода в Тульской области (2008-2012 гг.). В сборнике: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Тула: Изд-во ТулГУ, 2013. С. 43–52.
7. Курочка М.П., Волокитина Е.И., Бабаева М.Л. Сравнительная характеристика преждевременных родов // Акушерство и гинекология. 2019. №12. С. 76–82.
8. Сычева О.Ю., Волков В.Г., Копырин И.Ю. Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование // Проблемы женского здоровья. 2011. Т.6, №4. С. 41–45
9. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П., Фролова О.Г. Причины мертворождения у жительниц города и села // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. №2-2. С. 227–231
10. Flenady V., Wojcieszek A.M., Middleton P., Ellwood D. Stillbirths: recall to action in high-income countries // Lancet. 2016. №387. P. 691–702.
11. Higgins L.E., Myers J.E., Sibley C.P. Antenatal placental assessment in the prediction of adverse pregnancy outcome after reduced fetal movement // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, №11. P. e0206533.
12. Lees C.C., Stampalija T., Baschat A.A. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020. №56. P. 298–312.
13. MacDorman M.F., Reddy U.M., Silver R.M. Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012 // Obstet. Gynecol. 2015. Vol.126, №6. P. 1146–1150.
14. Muglu J., Rather H., Arroyo-Manzano D. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies // PLoS Med. 2019. Vol.16, №7. P. e1002838.
15. Pacora P., Romero R., Jaiman S., Erez O. Mechanisms of death of structurally normal stillbirths // J. Perinat. Med. 2019. Vol.47, №2. P. 222–240.
16. Silver R.M., Hunter S., Reddy U.M. Prospective evaluation of maternal sleep position through 30 weeks of gestation and adverse pregnancy outcomes // Obstet. Gynecol. 2019. Vol.134, №4. P. 667–676.
17. Stormdal Bring H., Hulthén Varli I.A., Kublickas M. Causes of stillbirth at different gestational ages in singleton pregnancies // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014. Vol.93, №1. P. 86–92.
18. Tang S., Huang J., Lin J. Adverse effects of pre-pregnancy maternal underweight on pregnancy and perinatal outcomes in a freeze-all policy // BMC Pregnancy Childbirth. 2021. Vol.21, №1. P. 32.
19. Zembic A., Eckel N., Stefan N. An empirically derived definition of metabolically healthy obesity based on risk of cardiovascular and total mortality // JAMA Netw. Open. 2021. Vol.4, №5. P. e218505.
20. Zhu J., Zhang J., Xia H. Stillbirths in China: a nationwide survey // BJOG. 2021. Vol.128, №1. P. 67–76.

References

1. Bezhenar VF, Ivanova LA, Ailamazyan EK. Mertvorozhdeniye: predposylki i faktory riska [Stillbirth: prerequisites and risk factors]. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2020;14(5):634-43. Russian.
2. Volkov VG, Badalova LM. Osobennosti techeniya beremennosti u pervorodiyashchikh s ranney preeklampsiyey [Features of pregnancy in nulliparous with early preeclampsia] Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva/V.F.Snegirev archives of obstetrics and gynecology 2019;6(3):145-50. Russian.
3. Volkov VG, Kastor MV. Sovremennyye vzglyady na problemu klassifikatsii i opredeleniya prichin mertvorozhdeniya [Modern view of classification and determination of the causes of stillbirth]. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2020;20(3):29-34. Russian.
4. Granatovich NN, Frolova ER. Regional'nyye aspekty mertvorozhdayemosti [Regional features of mortinatality]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018; 25(3):223-6. Russian.
5. Kastor MV, Volkov VG. Sovremennyye vzglyady na problemu klassifikatsii i opredeleniya prichin mertvorozhdeniya [Delivery modes in intrauterine fetal death]. V.F.Snegirev archives of obstetrics and gynecology. 2020;7(3):124-30. Russian.

6. Kopyrin IYu. Faktory riska antenatal'noy gibeli ploda v Tul'skoy oblasti (2008-2012 gg.) [Risk factors for antenatal fetal death in the Tula region (2008-2012)]. Aktual'nyye voprosy akusherstva i ginekologii. Collection of scientific papers of Tula state university. Tula: TulGU; 2013. Russian.
7. Kurochka MP, Volokitina EI, Babaeva ML. Sravnitel'naya kharakteristika prezhdvremennykh rodov [Comparative characteristics of preterm births]. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;12:76-82. Russian.
8. Sycheva OYu, Volkov VG, Kopyrin IYu. Otsenka techeniya beremennosti i iskhoda rodov pri ozhireнии: retrospektivnoye kogortnoye issledovaniye [Assessment of pregnancy and labor outcome in obesity: a retrospective cohort study]. Problemy zhenskogo zdorov'ya. 2011;6(4):41-5. Russian.
9. Shchegolev AI, Tumanova UN, Shuvalova MP, Frolova OG. Prichiny mertvorozhdeniya u zhitel'nits goroda i sela [Causes of stillbirth in urban and rural women]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016;2-2:227-31. Russian.
10. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D. Stillbirths: recall to action in high-income countries. Lancet. 2016;387:691-702.
11. Higgins LE, Myers JE, Sibley CP. Antenatal placental assessment in the prediction of adverse pregnancy outcome after reduced fetal movement. PLoS ONE. 2018;13(11):e0206533.
12. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020;56:298-312.
13. MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM. Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006-2012. Obstet. Gynecol. 2015;126(6):1146-50.
14. Muglu J, Rather H, Arroyo-Manzano D. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies. PLoS Med. 2019;16(7):e1002838.
15. Pacora P, Romero R, Jaiman S, Erez O. Mechanisms of death of structurally normal stillbirths. J Perinat. Med. 2019;47(2):222-40.
16. Silver RM, Hunter S, Reddy UM. Prospective evaluation of maternal sleep position through 30 weeks of gestation and adverse pregnancy outcomes. Obstet. Gynecol. 2019;134(4):667-76.
17. Stormdal Bring H, Hulthén Varli IA, Kublickas M. Causes of stillbirth at different gestational ages in singleton pregnancies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014;93(1):86-92.
18. Tang S, Huang J, Lin J. Adverse effects of pre-pregnancy maternal underweight on pregnancy and perinatal outcomes in a freeze-all policy. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):32.
19. Zembic A, Eckel N, Stefan N. An empirically derived definition of metabolically healthy obesity based on risk of cardiovascular and total mortality. JAMA Netw. Open. 2021;4(5):e218505.
20. Zhu J, Zhang J, Xia H. Stillbirths in China: a nationwide survey. BJOG. 2021;128(1):67-76.

Библиографическая ссылка:

Кастор М.В. Оценка медико-социальных факторов риска мертворождения в зависимости от срока гестации: ретро-спективное исследование // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-4.pdf> (дата обращения: 17.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-4*

Bibliographic reference:

Kastor MV. Ocenka mediko-social'nyh faktorov riska mertvorozhdeniya v zavisimosti ot sroka gestacii: retrospektivnoye issledovanie [Assessment of medical and social risk factors of stillbirth depends on gestational age: a retrospective study]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 17];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С COVID-19
(случай из практики)**

С.В. ТОКАРЕВА

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

**LIVER CIRROSIS AND COMORBIDAL DISEASES IN COMBINATION WITH COVID-19
(case from practice)**

S.V. TOKAREVA

FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Известно, что при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта или печени имеется повышенный риск возникновения COVID-19 и других тяжелых заболеваний. При этом факторами риска выступают их хронические воспалительные заболевания, сопутствующие заболевания (например, сахарный диабет), иммуномодулирующая терапия. Присоединению коронавирусной инфекции способствуют регулярные посещения лечебных учреждений (эндоскопических центров, лаборатории). Особо уязвимы пациенты с циррозом печени, с хроническими холестатическими заболеваниями (первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом), реципиенты трансплантации печени. Риск COVID-19 для пациентов, ревматоидным артритом, псориазом, – является неопределенным. Желудочно-кишечный тракт может быть восприимчив к инфекции SARS-CoV-2 из-за широко выраженных рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) в кишечнике. Понимание патогенеза заболеваний органов пищеварения, ассоциированных с вирусом SARSCoV-2, развивается с течением времени. Симптоматика возникших заболеваний, имитирующих COVID-19 – болезнь Крона, язвенный колит, аутоиммунный гепатит. Пищеварительные симптомы у пациентов с COVID-19 обычно сосуществуют с лихорадкой и респираторными симптомами; однако желудочно-кишечные симптомы обычно отмечаются у пациентов с диагнозом COVID-19 [3].

Так, при исследовании 318 взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 195 пациентов (61 %) отмечен, как минимум, один пищеварительный симптом. Чаще всего регистрировались: анорексия – у 110 пациентов (35%), диарея – у 107 (34 %) и тошнота у 84 (26 %) [7]. В исследовании 1141 человека с COVID-19 – у 183 пациентов (16%) отмечены такие симптомы, как диарея, тошнота, рвота, при отсутствии респираторных жалоб [6]. Симптомы диареи при COVID-19 связывают с появлением РНК вируса в стуле.

Описаны случаи тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентов на фоне цирроза печени [5]. Описаны особенности ведения больных в условиях пандемии COVID-19 [1, 2]. Верификация диагноза цирроза печени осуществляется проведением УЗИ-исследования [4].

Цель демонстрации клинического случая: показать индивидуальные характеристики сочетанного течения COVID-19 с осложненным циррозом печени (портальная гипертензия), сахарным диабетом, артериальной гипертензией, аденомой простаты, хроническим простатитом, мочекаменной болезнью.

Клинический случай. Пациент В., 79 лет. В декабре 2020 года выявлен цирроз печени в стадии декомпенсации, класс С по Чайлд-Пью, портальная гипертензия, выраженный асцит. Сам пациент жалобы не предъявлял, сбор анамнеза затруднен в связи с когнитивным снижением. В начале декабря 2020 года родственники пациента отметили прогрессирующее увеличение объема живота у пациента, нарастание отеков нижних конечностей, постоянную сонливость, слабость, одышку в покое. За медицинской помощью не обращались. Через неделю появились иктеричность кожных покровов, снижение мочеотделения, потемнение цвета мочи и обесцвечивание кала. Пациент предъявлял жалобы на умеренные боли в правом подреберье и тяжесть в нижних отделах живота, тошноту, боли в спине и ногах, выраженную слабость. Обратились в клинику, где были проведены лабораторные и инструментальные обследования.

Из анамнеза: вредные привычки – ранее злоупотребление алкоголем в течение длительного времени. Перенесенные заболевания: сахарный диабет 2 типа более 10 лет (ранее принимал гликлазид МВ 30 мг, кселевия 100 мг, метформин 850 мг в сутки, в стационаре, в связи с осложнениями, переведен на инсулинотерапию), артериальная гипертензия 2 ст. (принимал амлодипин 10 мг в сутки), хронический простатит, аденома простаты, мочекаменная болезнь.

Объективно: Общее состояние средней степени тяжести. Нормостеник, питание повышенное, кожа и слизистые иктеричные. Цианоз губ и акроцианоз отсутствуют. Пастозность голеней и стоп. Лимфатические узлы не увеличены. Выраженная одышка в покое, ЧДД 22 в мин. Дыхание ослабленное, хрипов нет. ЧСС 68 уд. в мин. АД 100/65 мм.рт.ст. Ритм правильный. При аускультации шумы не выслушиваются. Язык чистый, сухой. Живот увеличен в объеме, напряжен. При перкуссии ощущается притупление звука и флюктуация внутрибрюшной жидкости. При пальпации печень не определяется, отмечается болезненность в эпигастральной области. Поясничная область визуально не изменена, при перкуссии определяется умеренная болезненность с двух сторон. Дизурия: затрудненное скудное мочеиспускание, моча темная, мутная. Кал светлый, плотный.

УЗИ органов брюшной полости (12.12.2020 г) – Контуры печени бугристые, размеры не увеличены. Эхогенность средняя. Стенки сосудов не изменены. *V. portae* – 1.4 см. Стенки желчного пузыря инфилтрированы до 0.7 см. В брюшной полости большое количество свободной жидкости. Определяется выпот в области перикарда.

По данным *лабораторного обследования:* выявлены патологические изменения в общем анализе крови: тромбоцитопения (тромбоциты 87×10^9), моноцитоз, в *общем анализе мочи:* мутный цвет мочи, глюкозурия, уробилиноген и лейкоцитарная эстераза. В биохимическом анализе крови: повышение печеночных ферментов (АСТ – 611 Ед/л, АЛТ – 803 Ед/л, ГГТ – 170 Ед/л), изменения коагулограммы в сторону гипокоагуляции (фибриноген – 0.65 г/л, АЧТВ – 78 сек, ПТИ – 122%, МНО – 1.25).

По результатам *УЗИ органов брюшной полости* от 12.12.2020 г. выявлен цирроз печени, класс *C* по Чайлд-Пью, признаки портальной гипертензии, выраженный асцит, свободная жидкость в области перикарда.

Также пациент был обследован с помощью аппаратно-программного комплекса «СИМОНА 111», в результате которого выявлено: снижение сатурации (*SpO2*) и индекса доставки кислорода (*DO2I*), увеличена средняя скорость кровотока (что свидетельствует об изменении реологических свойств крови в сторону гипокоагуляции), резко повышены показатели, отвечающие за состояние вегетативной нервной системы – *индекс симпатической активности* (ИСА) и *индекс напряжения Баевского* (ИНБ).

Пациент консультирован терапевтом, рекомендовано лечение в условиях стационара. Проходил стационарное лечение в хирургическом отделении для возможного хирургического лечения асцита, где проводилась инфузионная, метаболическая, гепатопротекторная, антигипертензивная, диуретическая, противовоспалительная и противоязвенная терапия. В результате проведенного лечения состояние пациента стабилизировалось, уменьшилась выраженность асцита. Однако, из-за длительного пребывания в стационаре, без возможности очного общения с близкими родственниками, у пациента повысился уровень тревожности вплоть до депрессивных проявлений со стойким снижением настроения, нежеланием взаимодействия с окружением, отказом от приема пищи.

После выписки из стационара в начале января 2021 года заболел *COVID-19* в результате контакта с родственниками, больными *COVID-19*. В течение первых 3-х дней отмечалась стойкая фебрильная лихорадка с повышением температуры тела до 39.5, тремор, потливость, мышечная и головная боль, слабость, одышка в покое, сухой кашель, тянущие боли в нижней части живота, отсутствие стула, отеки нижних конечностей. Снижение сатурации до 91%. От госпитализации в стационар для больных *COVID-19* пациент категорически отказался. Назначено лечение в амбулаторных условиях: антибиотикотерапия: *цефтриаксон* в/в капельно 2 г в сутки, инфузионная детоксицирующая антиоксидантная метаболическая терапия: *реамберин* 1,5% – 400 мл в сутки в/в капельно, стерофондин 500 мл в сутки, гепатопротекторная терапия: *гептрал* 400 в сутки мг в/в капельно, *гепта мерц* по 1 саше 3 раза в день, витаминотерапия: *витамин Д* 5000 Ед в сутки, *витамин С* 1000 мг в сутки, магний, витамины группы *B*, обильное питье. В связи с гипокоагуляцией и тромбоцитопенией на фоне цирроза печени не назначалась антикоагулянтная терапия для профилактики тромбообразования при *COVID-19*. Из-за выраженной слабости и сонливости пациент почти все время находился в лежачем положении и отказывался от приема пищи. Для улучшения моторики гладкой мускулатуры кишечника и для улучшения функциональной активности тромбоцитов по показаниям к терапии был назначен *серотонина адипинат* (СА) 1 мл в/в капельно 3 раза в день курсом 14 дней, а для улучшения функциональной активности организма на уровне ЦНС одновременно с инфузией СА проводились сеансы *транскраниальной электростимуляции* (ТЭС) -терапии длительностью 40 минут 2 раза в день курсом 14 дней (табл.).

После первого применения СА у пациента появился стул нормальной окраски и консистенции, что свидетельствует об активации гладкой мускулатуры кишечника и улучшении оттока желчи. После проведенного курса назначенной терапии исчезли вышеперечисленные жалобы, состояние пациента стабилизировалось, определялась динамика лабораторных показателей – общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы.

Результаты лабораторных исследований

Показатель	Значение			Референс
	12.12.2020 г.	17.12.2020 г.	31.01.2021 г.	
Общий анализ крови				
Гематокрит (%)	39.1	40.2	40.5	37-51
Гемоглобин (г/л)	138	140	147	126-174
Эритроциты (млн/мкл)	4.48	4.55	4.66	3.8-5.8
<i>MCV</i> (ср. объем эр./фл)	87.3	87.8	86.9	81-103
<i>RDW</i> (шир. распредел. эр) (%)	16.1	15.7	14.8	11.6-14.8
<i>MCH</i> (ср. содерж. <i>Hb</i> в эр) (пг)	30.8	30.7	31.5	27-34
<i>MCHC</i> (ср. конц. <i>Hb</i> в э) (г/дл)	35.3	35.5	36.0	31-36
Тромбоциты (тыс/мкл)	87	92	105	150-400
Лейкоциты (тыс / мкл)	6.52	6.12	4.55	4.5-11.0
Нейтрофилы (общ. число) (%)	53.7	52.1	41.7	48-78
Лимфоциты (%)	28.5	30.1	36.5	19-37
Моноциты (%)	16.1	14.8	13.6	3-11
Эозинофилы (%)	1.1	2.4	4	1-5
Базофилы (%)	0.6	0.8	0.9	<1
СОЭ (мм/ч)	20	22	18	<20
Общий анализ мочи	12.12.2020 г.	17.12.2020 г.	31.01.2021 г.	
Цвет	Темно-желтый	Желтый	Желтый	
Прозрачность	Мутная	Полная	Полная	
Удельный вес	1012	1012	1010	1003-1035
<i>pH</i>	5.5	5.7	7.5	5.0-8.0
Белок (г/л)	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.
Глюкоза (ммоль/л)	11	Отриц.	Отриц.	<2.8
Кетоновые тела (ммоль/л)	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.
Уробилиноген (ммоль/л)	50	48	34	Отриц.
Билирубин (ммоль/л)	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.
Лейкоцит. эстераза	+	Отриц.	Отриц.	Отриц.
Гемоглобин	Следы	0-1	Отриц.	Отриц.
Эпителий	плоск.1	плоск.1	Нет	<3 в п. зр.
Лейкоциты	2	1-2	1	<3
Эритроциты	1	1	Нет	<2
Биохимический анализ крови	12.12.2020 г.	17.12.2020 г.	31.01.2021 г.	
АлАТ (Ед/л)	611	586	17	<41
АсАТ (Ед/л)	803	723	29	<37
Альфа-амилаза (Ед/л)	42	45.5	59	25-125
Билирубин общий (мкмоль/л)	126.5	120.0	29.7	3.4-20.5
Билирубин прямой (мкмоль/л)	92.4	87.3	20.3	<8.6
Билирубин не прямой (мкмоль/л)	34.1	32.7	9.3	<19
Гамма-ГТ (Ед/л)	170	156	107	<49
Глюкоза (ммоль/л)	15.9	20.16	11	4.1-6.0
Креатинин (мкмоль/л)	129	115	80	64-104
ЛДГ (Ед/л)	293	255	163	125-220
Мочевина (ммоль/л)	7.7	6.8	3.5	2.1-7.1
Общий белок (г/л)	75	76	78	64-83
Триглицериды (ммоль/л)	1.79	1.73	1.48	<1.7
Холестерин (ммоль/л)	4.12	4.07	3.85	<5.0
ЛПВП (ммоль/л)	<0.130	0.24	0.88	<0.130
ЛПНП (ммоль/л)	3.51	3.25	2.3	<3.0
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	255	202	146	40-150
Кальций (ммоль/л)	2.11		2.14	2.10-2.55
Калий (ммоль/л)	4.3		4.6	3.5-5.1

Натрий (ммоль/л)	131		136	136-145
Хлор (ммоль/л)	99		102	101-110
Железо (ммоль/л)	12.63		21.7	11.6-31.3
Альфа-фетопротеин (МЕ/мл)	1.85			<7.29
<i>HBsAg (кач.)</i>	Отриц.			
<i>Anti-HCV</i>	Отриц.			
Коагулограмма	12.12.2020 г.	17.12.2020 г.	31.01.2021 г.	Референс
Фибриноген (г/л)	0.65	0.75	0.89	1.7-5.4
АЧТВ (сек)	78	65	43	25-37
ПТИ (%)	122	119	113	78-120
МНО	1.25	1.22	1.10	0.81-1.25

Особенность клинического случая. Амбулаторное ведение пациента с циррозом печени на фоне которого присоединился *COVID-19*, кроме цирроза печени – сахарный диабет 2 типа, инсулинозависимый, артериальная гипертензия 2 ст., хронический простатит, аденома простаты, мочекаменная болезнь.

Показана эффективность серотонина адипината в сочетании с транскраниальной электростимуляцией при *COVID-19*. Из-за гипокоагуляции, обусловленной циррозом печени, антикоагулянтная терапия не проводилась.

Литература

1. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И., Першко А.М., Педь В.И., Сас Е.И., Губонина И.В., Лазебник Л.Б., Стефанюк О.В. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии *COVID-19* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. №4(176). С. 3–18.
2. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Сайганов С.А., Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Кашин С.В., Куваев Р.О. Временные методические рекомендации: "болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (*COVID-19*)" // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 3-2. С. 120–152.
3. Елыманова О.Н. Заболевания желудочно-кишечного тракта и печени у взрослых при *COVID-19*. В сб.: Конкурс лучших студенческих работ. сборник статей II Всероссийского научно-исследовательского конкурса: в 2 ч. Пенза, 2020. С. 206–209.
4. Ультразвуковая диагностика // Лучевая диагностика и терапия. 2021. № S1 (12). С. 166–182.
5. Шангина О.А., Ооржак Ю.М., Шелихов В.Г. Клинический случай тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациента на фоне цирроза печени. В кн.: Дни вирусологии – 2020. Материалы Международного форума, 2020. С. 42.
6. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (*COVID-19*) // Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. №1. P. 16–20.
7. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study // Gastroenterology. 2020. №2. P. 35–36.

References

1. Grinevich VB, Kravchuk JuA, Tkachenko EI, Pershko AM, Ped' VI, Sas EI, Gubonina IV, Lazebnik LB, Stefanjuk OV. Osobennosti vedenija bol'nyh s gastrojenterologicheskoj patologiej v uslovijah pandemii *COVID-19* [Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the *COVID-19* pandemic]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2020;4(176):3-18. Russian.
2. Drapkina OM, Maev IV, Bakulin IG, Nikonov EL, Chulanov VP, Belousova EA, Veselov AV, Sajganov SA, Simanenkovi VI, Bakulina NV, Avalueva EB, Oganezova IA, Skalinskaja MI, Skazyvaeva EV, Kashin SV, Kuvaev RO. Vremennye metodicheskie rekomendacii: "bolezni organov pishhevarenija v uslovijah pandemii novoj koronavirusnoj infekcii (*COVID-19*)" [Temporary guidelines: "diseases of the digestive system in the context of a new coronavirus infection pandemic (*COVID-19*)"]. Profilakticheskaja medicina. 2020;23(3-2):120-52. Russian.

3. Elymanova ON. Zabolevanija zheludochno-kishechnogo trakta i pecheni u vzroslyh pri COVID-19 [Diseases of the gastrointestinal tract and liver in adults with COVID-19]. V sb.: Konkurs luchshih studencheskih rabot. sbornik statej II Vserossijskogo nauchno-issledovatel'skogo konkursa: v 2 ch. Penza; 2020. Russian.

4. Ul'trazvukovaja diagnostika [Ultrasound diagnostics]. Luchevaja diagnostika i terapija. 2021;S1(12):166-82. Russian.

5. Shangina OA, Oorzhak JuM, Shelihov VG. Klinicheskij sluchaj tjazhelogo techenija koronavirusnoj infekcii u pacienta na fone cirroza pecheni [Clinical case of severe coronavirus infection in a patient with cirrhosis of the liver]. V kN.: Dni virusologii – 2020. Materialy Mezhdunarodnogo foruma; 2020. Russian.

6. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;1:16-20.

7. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. Gastroenterology. 2020;2:35-6.

Библиографическая ссылка:

Токарева С.В. Цирроз печени и коморбидные заболевания в сочетании с *Covid-19* (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-5.pdf> (дата обращения: 21.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-5*

Bibliographic reference:

Tokareva SV. Cirroz pecheni i komorbidnye zabolevanija v sochetanii s Covid-19 (sluchaj iz praktiki) [Liver cirrhosis and comorbid diseases in combination with Covid-19 (case from practice)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 21];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-1-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ОЦЕНКА СВЯЗИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ
ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ С ВОДНЫМ ФАКТОРОМ

И.И. МЕХАНТЬЕВ^{*,**}, О.В. КЛЕПИКОВ^{**,***}, С.А. КУРОЛАП^{**}, Л.А. МАСАЙЛОВА^{*}

^{*}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 связи заболеваемости населения Воронежской области с водным фактором. Задачами исследования определено выполнение сопряженного анализа уровня неинфекционной и инфекционной заболеваемости населения, ассоциированной с водным фактором; оценка вероятностных связей заболеваемости населения с региональными показателями качества питьевой воды и воды водных объектов в местах рекреационного водопользования. **Материалы и методы исследования.** В исследовании использованы материалы региональных систем социально-гигиенического и эпидемиологического мониторингов на 33х административных территориях Воронежской области за 2015-2019 гг. Анализировались показатели неинфекционной заболеваемости: уролитиаз (мочекаменная болезнь), болезни кожи и подкожной клетчатки (случаев на 1000 населения), метгемоглобинемия (абс. число случаев); показатели инфекционной заболеваемости (абс. и на 100 тысяч населения): дизентерия Флекснера, острые кишечные инфекции, вирусные гепатиты А и Е. Расчётные показатели: среднемноголетний уровень заболеваемости, ошибка среднего. Применялись два метода анализа данных: оценка достоверности различий средних величин (средних многолетних уровней заболеваемости на территориях с благополучным и неблагополучным водным фактором); корреляционный анализ территориально-временных данных о заболеваемости населения с показателями качества воды. **Результаты и их обсуждение.** На территории Воронежской области выявлена связь заболеваемости населения с водным фактором. Выявлены статистически значимые связи ($p < 0,05$) уровня заболеваемости населения мочекаменной болезнью и показателя жесткости питьевой воды, болезнями кожи и подкожной клетчатки и санитарно-химическими показателями качества питьевой воды. На неблагополучных по содержанию нитратов в питьевой воде территориях зарегистрированы случаи метгемоглобинемии. Имеют место статистически значимые связи уровня острых кишечных инфекций и качества воды в водоёмах по микробиологическим показателям в местах рекреационного водопользования. На неблагополучных по качеству воды в местах рекреации территориях отмечены сезонные подъёмы уровня острых кишечных инфекций в летний период. Проведено адресное информирование органов местного самоуправления и населения проблемных сельских поселений о проблемах, связанных с водным фактором.

Ключевые слова: питьевая вода, вода водоемов, качество воды, заболеваемость населения, связь заболеваемости с водным фактором.

HEALTH RISK OF THE POPULATION IN VORONEZH REGION RELATED TO WATER FACTOR

I.I. MEKHANTIEV^{*,**}, O.V. KLEPIKOV^{**,***}, S.A. KUROLAP^{**}, L.A. MASAJLOVA^{*}

^{*}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,
Revolution Avenue, 17, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: post@vsuet.ru

Abstract. The research purpose was to assess the relationship between the morbidity of the population of Voronezh region and water factor. The objectives of the study were to perform a coupled analysis of the level of non-infectious and infectious morbidity of the population associated with water factor; to assess the probabilistic relationships of the incidence of the population with regional indicators of the quality of drinking water and water of water bodies in the places of recreational water use. **Materials and methods.** This study used data from the regional information fund of social, hygienic, and epidemiological monitoring in 33 administrative territories of Voronezh region for the period 2015-2019. The following indicators of non-infectious morbidity were ana-

lyzed: urolithiasis (urolithiasis), diseases of the skin and subcutaneous tissue (number of cases per 1000 people), methemoglobinemia (abs. number of cases); indicators of infectious morbidity (abs. number of cases and number of cases per 100 thousand people); Flexner's dysentery, acute intestinal infections, viral hepatitis A and E. The estimated indicators were average long-term incidence rate and standard error. Two methods of data analysis were used: assessment of the reliability of differences in mean values (average long-term incidence rates in areas with favorable and unfavorable water factors); correlation analysis of territorial-temporal data on morbidity of the population with indicators of water quality. **Results and its discussion.** The influence of water factor on the morbidity of the population of Voronezh region was revealed. Statistically significant relationships ($p < 0.05$) were revealed between the incidence rate of the population with urolithiasis and the indicator of the hardness of drinking water, diseases of the skin and subcutaneous tissue, and sanitary and chemical indicators of the quality of drinking water. Cases of methemoglobinemia have been reported in areas with the problem in the content of nitrates in drinking water. There are statistically significant relationships between the level of acute intestinal infections and the quality of water in reservoirs in terms of microbiological indicators in places of recreational water use. In areas with poor water quality in recreational areas, seasonal increases in the level of acute intestinal infections were noted during summer. The local government and population of rural settlements were informed about the problems connected with water factor.

Keywords: drinking water, water of reservoirs, water quality, morbidity of the population, the relationship of morbidity with the water factor.

Актуальность. В настоящее время накоплена значительная доказательная база влияния качества воды на здоровье населения. При этом, перечень заболеваний и функциональных нарушений здоровья, вероятно обусловленных неудовлетворительным качеством питьевой воды, пополняется новыми составляющими.

Результаты оценки влияния показателей качества питьевой воды на здоровье населения приводятся в исследованиях А.П. Росоловского (2016), выполненных в Новгородской области и выявивших проблемы качества воды централизованных систем водоснабжения населенных пунктов сельского типа. В этих исследованиях обращено внимание на недостаточный охват лабораторным контролем источников децентрализованного водоснабжения, что приводило к негативным последствиям – возникновению случаев заболеваний, обусловленных водным фактором, к числу которых автор отнес заболевания мочеполовой системы (фактор риска – повышенная жесткость питьевой воды), болезни органов пищеварения (фактор риска – повышенные содержания железа и марганца в питьевой воде), острые кишечные инфекции и вирусный гепатит А (фактор риска – неудовлетворительное качество воды по микробиологическим показателям) [11]. И.В. Безгоднов с соавт. (2015) обращает внимание на ухудшение показателей качества питьевой воды и значительный риск для здоровья населения сельских территорий Иркутской области, связанный с повышенными концентрациями железа, нитратов, марганца [2]. В статье М.В. Карповой с соавт. (2016) на основе применения методов доказательной медицины выявлены биомаркеры цитогенетических нарушений при внешнесредовой изолированной экспозиции населения марганцем и стабильным стронцием, содержащихся в питьевой воде [4]. В исследованиях С.А. Недовесовой с соавт. (2017), проведенных в Новосибирске, установлено, что длительное употребление питьевой воды с повышенным содержанием витальных катионов (натрия, кальция и магния) оказывает влияние на физическое развитие и функции почек подростков, в частности, изменений осмо- и ионоуретической функции почек [8]. Т.В. Нурисламова с соавт. (2015) приводит результаты исследования уровня контаминации крови детей N-нитрозаминами вследствие потребления питьевой воды с повышенным содержанием нитратов [9].

Примерами аналогичных исследований по оценке водного фактора в формировании заболеваемости населения являются работы, проведенные в Тульской [3], Липецкой [5], Саратовской [16] областях, северных регионах Российской Федерации [6], Дагестане [1], Башкортостане [11].

Обобщая современные проблемы водопользования населения, можно говорить, что в каждом из регионов имеются свои особенности формирования качественных характеристик поверхностных и подземных вод, используемых в хозяйственно-питьевых и рекреационных целях; интенсивно применяется методология количественной оценки риска для здоровья населения, обусловленного ухудшением санитарно-химических показателей качества питьевой воды, обращается внимание на недостаточность контроля источников питьевой воды и мест рекреационного водопользования.

Цель исследования – оценка связи заболеваемости населения Воронежской области с водным фактором. Задачи исследования представляли: выполнение сопряженного анализа уровня неинфекционной и инфекционной заболеваемости населения, ассоциированной с водным фактором; оценку вероятностных связей заболеваемости населения с региональными показателями качества питьевой воды и воды водных объектов в местах рекреационного водопользования.

Материалы и методы исследования. В исследовании использованы материалы региональных систем социально-гигиенического и эпидемиологического мониторингов на 33-х административных территориях Воронежской области за 2015-2019 гг. Анализировались показатели неинфекционной заболе-

ваемости: уролитиаз (мочекаменная болезнь), болезни кожи и подкожной клетчатки (случаев на 1000 населения), метгемоглобинемия (абс. число случаев); показатели инфекционной заболеваемости (абс. и на 100 тыс. населения): дизентерия Флекснера, сумма острых кишечных инфекций (ОКИ), ОКИ установленной и неустановленной этиологии, вирусные гепатиты А и Е. Расчётные показатели: *средне-многолетний уровень заболеваемости* (СМУ), ошибка среднего. Применялись два метода анализа данных: оценка достоверности различий средних величин (средних многолетних уровней заболеваемости на территориях с благополучным и неблагополучным водным фактором); корреляционный анализ территориально-временных данных о заболеваемости населения с показателями качества воды. Перед применением статистических методов анализа проверялась нормальность распределения данных.

Результаты и их обсуждение. По результатам анализа выявлены статистически значимые связи СМУ заболеваемости взрослого населения мочекаменной болезнью и общей жёсткостью питьевой воды (коэффициент парной корреляции $r=0,42$, связь средней силы, статистически значимая, $T_{расч.}=2,60 > T_{крит.}=2,04$, при вероятности статистической ошибки менее 5%, $p<0,05$). Сила связи оценивается как «средняя». Наиболее неблагополучными по СМУ заболеваемости мочекаменной болезнью являются Богучарский – $12,38 \pm 1,3$, Павловский – $11,86 \pm 2,4$, Кантемировский – $11,83 \pm 0,9$, Подгоренский – $9,32 \pm 0,9$ муниципальных районы, Борисоглебский городской округ – $10,15 \pm 1,7$ случаев на 1000 взрослого населения. Указанные административные образования относятся к территориям риска по показателю жёсткости питьевой воды, среднее многолетнее значение которого варьирует от 7,79 до 10,20 мг-экв/дм³. Минимальные величины СМУ заболеваемости мочекаменной болезнью отмечены в Воробьёвском, Новохопёрском, Верхнехавском, Терновском, Петропавловском муниципальных районах – от 2,96 до 3,99 случаев на 1000 населения. Средняя жёсткость питьевой воды на данных территориях варьирует от 4,90 до 7,02 мг-экв./дм³. При сравнении СМУ заболеваемости в неблагополучных и благополучных районах по показателю общей жёсткости питьевой воды получены их достоверные различия ($p<0,05$), что также, наряду с корреляционным анализом, подтвердило гипотезу о влиянии общей жёсткости питьевой воды на уровень заболеваемости.

СМУ заболеваемости взрослого населения болезнями кожи и подкожной клетчатки коррелирует с концентрацией железа в питьевой воде ($r=0,35$, $T_{расч.}=2,08 > T_{крит.}=2,04$, при $p<0,05$). Вероятно, имеет место кожный путь воздействия соединений железа при приёме водных процедур населением. Вместе с тем, сила связи оценивается как «слабая».

Таблица

Оценка достоверности различий СМУ заболеваемости населения на территориях, неблагополучных по качеству воды водных объектов, по отношению к благополучной территории

Административная территория и удельный вес проб воды из водоемов не соответствующих нормативу по микробиологическим показателям	Сумма ОКИ	Дизентерия Флекснера	ОКИ установленной этиологии	ОКИ неустановленной этиологии	Острый ВГА	Острый ВГЕ
Неблагополучные территории по качеству воды водных объектов (микробиологические показатели)						
г. Воронеж (37,2%)	461,8±7,7*	0,2±0,05*	172,9±10,7*	255,2±14,7*	4,1±0,8	0,9±0,4
Подгоренский район (25,0%)	231,9±29,4	0,8±0,2*	170,5±30,4	41,3±8,7	4,1±0,5	0
Россошанский район (13,2%)	259,2±15,3*	0	151,0±5,9	102,9±9,4*	1,9±0,5	1,3±0,5
Рамонский район (11,5%)	405,7±39,5*	0	138,1±11,4	233,5±29,4*	2,4±0,7	0,6±0,3
Аннинский район (10,0%)	246,6±8,2*	1,0±0,2*	128,7±6,7	97,8±11,5*	1,5±1,0	0
Благополучная территория по качеству воды водных объектов (микробиологические показатели)						
Бобровский район (0%)	157,3±24,5	0	101,3±22,2	49,5±9,4	1,6±1,0	0

Примечание: * – Статистически значимые различия СМУ заболеваемости при $T_{расч.} > T_{крит.}=2,78$, $n=5$ (число лет анализируемого периода), $\nu=4$ (число степеней свободы, $\nu=n-1$) и $p<0,05$

В Воронежской области за 2015-2018 гг. выявлено 9 случаев заболеваний метгемоглобинемией детей в возрасте «до 1 года», находящихся на искусственном вскармливании, что связано с использованием питьевой воды из децентрализованных источников (колодцев, индивидуальных скважин) с высоким содержанием нитратов (от 1,7 до 6,7 ПДК) для приготовления молочных смесей и каш. Следует отметить, что административные районы, где зарегистрированы случаи заболеваний метгемоглобинемией, характеризуются относительно низким охватом населения централизованным водоснабжением – от 47,9 до 89,9% и высоким удельным весом населения, обеспеченного питьевой водой, которая не исследовалась –

от 8,1 до 50,5%, что приводит к единичным, но систематическим случаям заболеваний наиболее уязвимой возрастной группы – детского населения.

В летний период (купальный сезон) в формирование инфекционной заболеваемости населения, обусловленной водным фактором, вносит вклад неудовлетворительное качество воды водоемов в местах рекреационного водопользования. В ходе исследования выявлены статистически значимые связи СМУ инфекционной заболеваемости населения и качества воды в водоёмах по микробиологическим показателям: коэффициенты парной корреляции по сумме ОКИ – $r=0,44$ (связь средней силы, статистически значимая, $T_{\text{расч.}}=2,72 > T_{\text{крит.}}=2,04$, при $p<0,05$), а также ОКИ неустановленной этиологии – $r=0,40$ ($T_{\text{расч.}}=2,46 > T_{\text{крит.}}=2,04$, при $p<0,05$) (см. табл.).

На территориях, неблагополучных по качеству воды в местах рекреации, отмечены сезонные подъемы уровня ОКИ в летний период, т.е. в купальный сезон: в Подгоренском, Рамонском, Россошанском муниципальных районах в июле-августе показатели заболеваемости ОКИ в 1,55-2,27 раза превышали среднегодовой уровень. Вместе с тем, выраженной сезонной тенденции по заболеваемости населения острыми ВГА и ВГЕ в данных районах не прослеживается.

Более ранние исследования по изучению вклада водного фактора в формирование заболеваемости населения на отдельных территориях Воронежской области показали, что по фактам превышения нормативов санитарно-химических показателей качества питьевой воды к числу приоритетных отнесены концентрации железа, марганца, нитратов, бора, а также показатель общей жесткости [10]. По результатам оценки риска здоровью населения к числу приоритетов для региона отнесены нитраты, железо и марганец [7]. Нашими исследованиями по результатам корреляционного анализа выявлены статистически значимые связи СМУ заболеваемости взрослого населения мочекаменной болезнью и общей жесткостью питьевой воды ($r=0,42$, $p<0,05$); СМУ заболеваемости взрослого населения болезнями кожи и подкожной клетчатки и концентрацией железа в питьевой воде ($r=0,35$, $p<0,05$); на территории сельских поселений существует проблема нитратного загрязнения водоисточников (как централизованных, так децентрализованных), что за 2015-2018 гг. подтверждено регистрацией 9 случаев заболеваний метгемоглобинемией детей в возрасте «до 1 года», находящихся на искусственном вскармливании. Все случаи метгемоглобинемии связаны с использованием питьевой воды из децентрализованных источников (колодцев, индивидуальных скважин) с высоким содержанием нитратов (от 1,7 до 6,7 ПДК) для приготовления молочных смесей и каш, что не исключает данную причину и для систем централизованного водоснабжения отдельных поселений в связи с соизмеримыми концентрациями нитратов в общем водоносном горизонте.

В дискуссионном плане следует отметить, что кроме показателей безопасности питьевой воды, во многих работах исследуются показатели, характеризующие физиологическую полноценность воды. В частности, на территории Владимирской области Т.А. Трифионовой с соавт. (2019) проведена гигиеническая оценка содержания фтора в воде централизованного водоснабжения [13]; Е.М. Трофимович с соавт. (2019) (НИИ санитарии и гигиены им. Г. Натадзе, Тбилиси, Грузия) обращено внимание на несбалансированный минеральный состав природной воды [14], в частности, по содержанию кальция, магния в питьевой воде, и уровня её жесткости [15]. Исследования по физиологической полноценности питьевой воды на территории Воронежской области не проводились и в региональном аспекте являются перспективными.

Микробиологический фактор качества питьевой воды на территории Воронежской области играет менее существенную роль в формировании инфекционной заболеваемости населения, чем санитарно-химический, что объясняется использованием в централизованных системах хозяйственно-питьевого водоснабжения только подземных водоисточников. Тем не менее, в других регионах он может вносить значимый вклад в инфекционную заболеваемость, этиология которой связана с водным фактором. Так, в исследованиях А.П. Росоловского показано, что несмотря на то, что заболеваемость населения Нижегородской области острыми кишечными инфекциями, вирусным гепатитом А ниже среднероссийских показателей, у 9% больных кишечными инфекциями рота- и норовирусной этиологии, причиной заболевания являлось употребление недоброкачественной питьевой воды; около 50% случаев заболеваний вирусным гепатитом А обусловлено водным фактором [11].

В нашем исследовании показано, что микробиологический фактор может играть существенную роль в формировании воднообусловленной инфекционной заболеваемости при рекреационном водопользовании. Гипотеза о влиянии микробиологического фактора воды водных объектов, используемых в рекреационных целях, на инфекционную заболеваемость подтверждена результатами оценки достоверности различий СМУ инфекционной заболеваемости (сумма ОКИ, дизентерия Флекснера, ОКИ установленной и неустановленной этиологии) населения, проживающего на контрастных по микробиологическим показателям качества воды территориях. Отмечены сезонные подъемы уровня ОКИ в летний период.

Заключение. Установлено, что на территории Воронежской области влияние водного фактора на заболеваемость населения имеет место. Выявлены статистически значимые связи уровня заболеваемости населения мочекаменной болезнью и показателя жесткости питьевой воды, болезнями кожи и подкожной клетчатки и санитарно-химическими показателями качества питьевой воды. На территориях, неблагопо-

лучных по содержанию нитратов в питьевой воде, зарегистрированы случаи метгемоглобинемии. По результатам исследования, Управлением Роспотребнадзора по Воронежской области проведено адресное информирование органов местного самоуправления и населения сельских поселений о проблемах, связанных с водным фактором. Приняты и реализованы «точечные» решения по исключению из систем хозяйственно-питьевого водоснабжения 57 проблемных скважин в 25 населенных пунктах, с одновременным вводом в эксплуатацию альтернативных источников водоснабжения путем бурения новых скважин. Это показало эффективность мероприятий: в 2019-2020 гг. в регионе не регистрировались случаи метгемоглобинемии, связанные с присутствием нитратов в питьевой воде. Что касается снижения заболеваемости населения мочекаменной болезнью и болезнями кожи и подкожной клетчатки, то, следует отметить, что данный эффект не может быть достигнут быстро, так как данные заболевания проявляются по истечении значительного времени экспозиции, с запаздыванием.

В результате исследования определены территории и зоны рекреации (пляжи) качество воды водных объектов которых не соответствует нормативным требованиям. Перед правительством Воронежской области поставлены вопросы, и организована работа по приданию официального статуса и закреплению мест массового отдыха населения у воды за соответствующими муниципальными структурами либо иными хозяйствующими субъектами, обеспечению санитарно-эпидемиологической безопасности при рекреационном водопользовании.

Для разработки адресных управленческих решений в области обеспечения безопасного питьевого и рекреационного водопользования населения в рамках функционирования региональной системы социально-гигиенического мониторинга исследования по оценке водного фактора в формировании заболеваемости населения будут продолжены.

*Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и правительства Воронежской области, проект №19-45-360003_p_a «Исследование закономерностей формирования экологических рисков, связанных с состоянием хозяйственно-питьевого и рекреационного водопользования населения в бассейне реки Дон на территории Воронежской области»
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

Литература

1. Абдулмуталимова Т.О., Ревич Б.А. Оценка канцерогенного риска здоровью населения, обусловленного высоким содержанием мышьяка в питьевой артезианской воде Северного Дагестана // Гигиена и санитария. 2017. № 96(8). С. 743–746.
2. Безгодов И.В., Ефимова Н.В., Кузьмина М.В. Качество питьевой воды и риск для здоровья населения сельских территорий Иркутской области // Гигиена и санитария. 2015. № 94(2). С. 15–19.
3. Григорьев Ю.И., Ляпина Н.В. Оценка риска загрязнения питьевой воды для здоровья детей Тульской области // Гигиена и санитария. 2014. № 93(94). С. 23–26.
4. Карпова М.В., Землянова М.А., Мазунина Д.Л. Биомаркеры цитогенетических нарушений при внешнесредовой изолированной экспозиции населения марганцем, стабильным стронцием из питьевой воды // Гигиена и санитария. 2016. № 1(95). С. 102–105.
5. Коротков В.В., Короткова Т.С. Вопросы гигиенической безопасности питьевого водоснабжения Липецкой области // Здравоохранение Российской Федерации. 2010. № 1. С. 52–55.
6. Корчина Т.Я., Миняйло Л.А., Корчин В.И. Избыточная концентрация марганца в питьевой воде и риск для здоровья населения северного региона // Здоровье населения и среда обитания. 2018. №2(299). С. 28–33.
7. 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 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.
8. Недовесова С.А., Головин М.С., Иашвили М.В., Толстых Е.А., Турбинский В.В., Трофимович Е.М., Айзман Р.И. Физическое развитие и функция почек подростков, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием витальных катионов // Здоровье населения и среда обитания. 2017. №10(295). С. 31–34.
9. Нурисламова Т.В., Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Мальцева О.А. Результаты исследования уровня контаминации крови детей N-нитрозаминами вследствие потребления питьевой воды с повышенным содержанием нитратов // Здоровье населения и среда обитания. 2015. № 12 (273). С. 48–51.
10. 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.

11. Росоловский А.П. Состояние источников центрального водоснабжения и влияние качества питьевой воды на здоровье населения Новгородской области // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 1(274). С. 8–10.

12. Сулейманов Р.А., Бакиров А.Б., Валеев Т.К., Рахматуллин Н.Р., Бактыбаева З.Б., Даукаев Р.А., Егорова Н.Н. Оценка риска здоровью населения горнорудных территорий Башкортостана, связанного с качеством питьевого водоснабжения // Анализ риска здоровью. 2016. № 4. С. 64–71.

13. Трифонова Т.А., Марцев А.А., Селиванов О.Г., Подолец А.А. Гигиеническая оценка содержания фтора в воде централизованного водоснабжения Владимирской области // Гигиена и санитария. 2019. №98(7). С. 701–706.

14. Трофимович Е.М., Айзман Р.И. Система метаболизма питьевой воды как методическая основа оценки её минерального состава // Гигиена и санитария. 2019. № 98(5). С. 555–562.

15. Трофимович Е.М., Недовесова С.А., Айзман Р.И. Экспериментальная гигиеническая оценка содержания кальция, магния в питьевой воде и уровня её жёсткости // Гигиена и санитария. 2019. №98(8). С. 811–819.

16. Хан А.В., Кожанова О.И., Сергеева С.В., Шураева А.С., Форостяная М.В. Риск здоровью населения от влияния вредных веществ, содержащихся в атмосферном воздухе и питьевой воде Саратовской области // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 9 (282). С. 24–27.

References

1. Abdulmutalimova TO, Revich BA. Ocenka kancerogennoho riska zdorov'ju naselenija, obuslovlennogo vysokim sodержaniem mysh'jaka v pit'evoj artezianskoj vode Severnogo Dagestana [Assessment of the carcinogenic risk to public health due to the high content of arsenic in the drinking artesian water of Northern Dagestan]. Gигиена i sanitarija. 2017;96(8):743-6. Russian.

2. Bezgodov IV, Efimova NV, Kuz'mina MV. Kachestvo pit'evoj vody i risk dlja zdorov'ja naselenija sel'skih territorij Irkutskoj oblasti [Drinking water quality and health risks in rural areas of the Irkutsk region]. Gигиена i sanitarija. 2015;94(2):15-9. Russian.

3. Grigor'ev Jul. Ljapina NV. Ocenka riska zagryznenija pit'evoj vody dlja zdorov'ja detej Tul'skoj oblasti [Assessment of the risk of drinking water pollution for the health of children in the Tula region]. Gигиена i sanitarija. 2014;93(94):23-6. Russian.

4. Karpova MV, Zemljanova MA, Mazunina DL. Biomarkery citogeneticheskikh narushenij pri vneshnesredovoj izolirovannoj jekspozicii naselenija margancem, stabil'nyim stronciem iz pit'evoj vody [Biomarkers of cytogenetic disorders during isolated external exposure of the population to manganese, stable strontium from drinking water]. Gигиена i sanitarija. 2016;1(95):102-5. Russian.

5. Korotkov VV, Korotkova TS. Voprosy gигиениcheskoj bezopasnosti pit'evogo vodosnabzhenija Lipeckoj oblasti [Issues of hygienic safety of drinking water supply in the Lipetsk region]. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2010;1:52-5. Russian.

6. Korchina TJa, Minjajlo LA, Korchin VI. Izbytochnaja koncentracija marganca v pit'evoj vode i risk dlja zdorov'ja naselenija severnogo regiona [Excessive concentration of manganese in drinking water and health risks for the population of the northern region]. Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2018;2(299):28-33. Russian.

7. Mehant'ev 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» [Assessment of the health risk of the population of the Voronezh region to justify the activities of the regional component of the federal project "Clean Water"]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2021 [cited 2021 Feb 26];1 [about 7 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.

8. Nedovesova SA, Golovin MS, Iashvili MV, Tolstyh EA, Turbinskij VV, Trofimovich EM, Ajzman RI. Fizicheskoe razvitie i funkciya pochek podrostkov, potrebljajushhij pit'evuju vodu s povyshennym sodержaniem vital'nyh kationov [Physical development and kidney function of adolescents who consume drinking water with an increased content of vital cations]. Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2017;10 (295):31-4. Russian.

9. Nurislamova TV, Ulanova TS, Karnazhickaja TD, Mal'ceva OA. Rezul'taty issledovanija urovnja kontaminacii krovi detej N-nitrozaminami vsledstvie potreblenija pit'evoj vody s povyshennym sodержaniem nitratov [Results of the study of the level of blood contamination of children with N-nitrosamines due to the consumption of drinking water with an increased content of nitrates]. Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2015;12 (273):48-51. Russian.

10. Prozhorina TI, Kurolap SA, Grebennikova OA. Geojekologicheskaja ocenka sostojanija 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.

11. Rosolovskij AP. Sostojanie istochnikov central'nogo vodosnabzhenija i vlijanie kachestva pit'evoj vody na zdorov'e naselenija Novgorodskoj oblasti [The state of central water supply sources and the impact of drinking water quality on the health of the population of the Novgorod region]. Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2016;1(274):8-10. Russian.

12. Sulejmanov RA, Bakirov AB, Valeev TK, Rahmatullin NR, Baktybaeva ZB, Daukaev RA, Egorova NN. Ocenka riska zdorov'ju naselenija gornorudnyh territorij Bashkortostana, svjazannogo s kachestvom pit'evogo vodosnabzhenija [Assessment of the health risk of the population of the mining areas of Bashkortostan associated with the quality of drinking water supply]. Analiz riska zdorov'ju. 2016;4:64-71. Russian.

13. Trifonova TA, Marcev AA, Selivanov OG, Podolec AA. Gigienicheskaja ocenka sodержaniya flora v vode centralizovannogo vodosnabzhenija Vladimirovskoj oblasti [Hygienic assessment of the fluorine content in the water of the centralized water supply of the Vladimir region]. Gigiena i sanitariya. 2019;98(7): 701-6. Russian.

14. Trofimovich EM, Ajzman RI. Sistema metabolizma pit'evoj vody kak metodicheskaja osnova ocenki ejo mineral'nogo sostava [Drinking water metabolism system as a methodological basis for assessing its mineral composition]. Gigiena i sanitariya. 2019;98(5):555-62. Russian.

15. Trofimovich EM, Nedovesova SA, Ajzman RI. Jeksperimental'naja gigienicheskaja ocenka sodержaniya kal'cija, magnija v pit'evoj vode i urovnja ejo zhjostkosti [Experimental hygienic assessment of the content of calcium, magnesium in drinking water and the level of its hardness]. Gigiena i sanitariya. 2019; 98(8): 811-9. Russian.

16. Han AV, Kozhanova OI, Sergeeva SV, Shuraeva AS, Forostjanaja MV. Risk zdorov'ju naselenija ot vlijaniya vrednyh veshhestv, sodержashhihsja v atmosfernom vozduhe i pit'evoj vode Saratovskoj oblasti [Public health risk from the influence of harmful substances contained in the atmospheric air and drinking water of the Saratov region]. Zdorov'e naselenija i sreda obitaniya. 2016;9(282):24-7. Russian.

Библиографическая ссылка:

Механтьев И.И., Клепиков О.В., Куролап С.А., Масайлова Л.А. Оценка связи заболеваемости населения Воронежской области с водным фактором // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/2-1.pdf> (дата обращения: 27.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-2-1*

Bibliographic reference:

Mekhantiev II, Klepikov OV, Kurolap SA, Masajlova LA. Ocenka svyazi zaboлеваемости населения Voronezhской области s vodnym faktorom [Health risk of the population in Voronezh region related to water factor]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 May 27];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/2-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-2-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

**СКРИНИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОТЫ СЛУХА ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
– КАК ОСНОВНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕРА ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ
РАЗВИТИЯ ТУГОУХОСТИ**

В.И. МАРТЮШЕВА

Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия

Аннотация. За последние годы тенденция к росту нарушений слуха наблюдается не только среди взрослого населения, но и среди детей. Более 1,1 миллиарда молодых людей в возрасте до 35 лет, по оценке ВОЗ, подвергаются риску потери слуха из-за небезопасной практики использования аудионаушников. Также по данным Всемирной организации здравоохранения, около 60% случаев потери слуха среди лиц молодого возраста можно избежать с помощью профилактических мер. К сожалению, в Российской Федерации скрининг слуха не проводится среди школьников и студентов. **Цель исследования** – обоснование необходимости проведения среди школьников и студентов ежегодных профилактических осмотров с применением скрининговых методов обследования. **Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в 2018-2019 гг. на базе лор-кабинетов города Ижевска и города Чайковского. Обследовано 1000 учащихся школ и вузов в возрасте 10-23 лет. Испытуемым проводились экспресс-диагностика уровня слуха, исследование слуха шепотной речью и тональная пороговая аудиометрия. Исследования проводились при помощи шепотного анализатора слуха – аппарата для экспресс-диагностики тугоухости; диагностического аудиометра *ITERA II (Otometrics)*, Дания. **Результаты и их обсуждение.** При проведении аудиологического обследования слуха с применением различных методов диагностики у 49,3% учащихся выявлено снижение слуха. 59,8% обследованных с диагностированным снижением остроты слуха до проведенного исследования считали себя практически здоровыми и не отмечали изменений функции слуха. **Выводы.** Установлено, что скрининговое исследование является необходимой и обязательной частью профилактических мероприятий по снижению развития тугоухости среди молодежи, поскольку активный скрининг способствует ранней диагностике нарушений слуха, а также дает возможность для дальнейшего полноценного лечения и реабилитации молодых людей.

Ключевые слова: профилактические осмотры, скрининговые методы обследования, патология слуха, лица молодого возраста.

**SCREENING OF HEARING ACUITY OF YOUNG PEOPLE AS THE MAIN
PREVENTIVE MEASURE TO PREVENT THE DEVELOPMENT OF HEARING LOSS**

V.I. MARTIUSHEVA

Izhevsk State Medical Academy, Kommunarov Str., 281, Izhevsk, 426034, Russia

Abstract. The trend towards the growth of hearing impairment has been observed not only among the adult population, but also among children in recent years. More than 1.1 billion young people under the age of 35 are estimated by WHO to be at risk of hearing loss due to unsafe use of audio headphones. Also, according to the World Health Organization, about 60% of cases of hearing loss among young people can be avoided through preventive measures. Unfortunately, hearing screening is not implemented among schoolchildren and students in the Russian Federation. **The research purpose** is to substantiate the need for preventive examinations among schoolchildren and students using screening examination methods. **Materials and methods.** The study was conducted in 2018-2019 on the basis of the ORL offices of the city of Izhevsk and the city of Tchaikovsky. 1,000 students of schools and universities aged 10-23 were examined. Each test subject underwent express diagnosis of hearing level and pure tone audiometry. Studies were carried out using a whisper hearing analyzer - a device for express diagnostics of hearing loss; *ITERA II Diagnostic Audiometer (Otometrics)*, Denmark. **Results and its discussion.** Through audiological examination of hearing using various diagnostic methods, 49.3% of students proved to have a decrease in hearing. 60% of those examined with a diagnosed reduction in hearing acuity considered themselves practically healthy and did not note changes in their hearing function before the study. **Conclusions.** It was found that screening is a necessary and mandatory part of preventive measures to reduce the development of hearing loss among young people, since active screening contributes to the early diagnosis of hearing impairment, as well as provides an opportunity for further full treatment and rehabilitation of young people.

Keywords: preventive examinations, screening methods of examination, hearing impairment, young people

Актуальность проблемы. В последние годы наблюдается тенденция к росту нарушений слуха не только среди взрослого населения, но и среди детей.

По данным ВОЗ в 2015 году насчитывалось в мире 360 миллионов человек, страдающих инвалидирующей потерей слуха, из них 32 миллиона составляли дети. В 2019 году более 466 миллионов человек, что составляет 5% мирового населения, живут с потерей слуха, квалифицирующейся как приводящая к нетрудоспособности. Из 466 миллионов человек 34 миллиона – это дети [8, 10, 14, 17].

В Российской Федерации более 1 миллиона детей и подростков имеет социально значимые нарушения слуха [3, 6, 8]. Однако если брать во внимание трудность раннего выявления слабых, средних потерь слуха, одностороннюю тугоухость, а также то, что родители и окружающие не видят причинно-следственных связей между невнимательностью, рассеянностью, привычкой ребенка переспрашивать и снижением слуха, действительное число данной патологии может быть значительно больше. Выявление патологии слуха по обращаемости приводит к очень поздней диагностике и задерживает начало реабилитационных мероприятий [4, 11-13].

Общезвестно, что слух необходим для полной, насыщенной жизни, а для детей он является наиболее важным условием для обучения разговорному языку, успешной учебы и вовлечения в жизнь общества. Потеря слуха создает препятствие для образования и социальной интеграции [10, 13].

Скрининг – это методологический подход, используемый в медицине, для массового первичного обследования групп клинически бессимптомных лиц с целью выявления определенного заболевания или факторов, способствующих развитию этого заболевания [5].

В Российской Федерации с 2008 года в рамках Приоритетного Национального проекта «Здоровье» реализуется программа универсального аудиологического скрининга новорожденных. Целью программы является раннее (до 6 месяцев жизни) выявление детей с нарушением слуха и дальнейшая их реабилитация. Ведь полноценная слуховая стимуляция в первые 6 месяцев жизни очень важна для развития речи, так как в этот период происходит созревание слуховых нейронов в стволе головного мозга и образование нервных связей со слуховой корой [4, 11, 13, 15]. Что, в свою очередь, является залогом своевременного речевого и психосоциального развития ребенка.

Кроме воздействия глухоты на развитие речи в детском возрасте также появляются немалые трудности во взрослой жизни. Лица с пониженным слухом испытывают проблемы в общении, имеют худшую работу, меньшие доходы, чем лица с нормальным слухом.

К сожалению, в нашей стране скрининг слуха не проводится среди школьников и студентов.

По оценке ВОЗ, около 60% случаев потери слуха у детей и подростков можно избежать с помощью профилактических мер. Также отмечается, что примерно у 5-7% школьников в возрасте 5-8 лет имеют снижение слуха на 20-25 дБ, что чаще является следствием перенесенного острого среднего отита. Более 1, 1 миллиарда молодых людей (в возрасте 12-35 лет) подвергаются риску потери слуха из-за небезопасной практики использования аудионаушников [1, 2, 7, 17].

Цель работы – обоснование необходимости проведения ежегодных профилактических осмотров с применением скрининговых методов обследования остроты слуха среди школьников и студентов.

Материалы и методы исследования. В период с 2018 по 2019 годы на базе частных Лор-кабинетов города Ижевска и города Чайковского в исследовании приняли участие 1000 человек. 750 из них в возрасте от 10 до 17 лет, учащиеся 5-х, 8-х, 10-х классов школ города Ижевска и города Чайковского. 250 человек – студенты второго курса вузов города Ижевска. Средний возраст студентов составил $20 \pm 1,3$ лет. Среди всех обследованных было 623 лица женского и 377 лиц мужского пола.

Для исследования были выбраны те организации, руководители и родительский комитет которых дали положительный ответ на предложение принять участие в исследовании.

Работы во время исследования проведены с соблюдением требований биомедицинской этики и полностью соответствуют этическим нормам, изложенным в Хельсинской декларации [16].

Все обследуемые методом простой рандомизации были разделены на две группы.

В первую группу вошли 483 учащихся, средний возраст которых составил $18,25 \pm 6,5$ лет, из них 62,5% ($n=302$) девушек и 37,5% ($n=181$) юношей.

Вторая группа состояла из 517 обследуемых, средний возраст $17,3 \pm 7,1$ лет. Среди испытуемых второй группы было 62,1% ($n=321$) девушек и 37,9% ($n=196$) юношей.

Для выявления нарушений слуха в первой группе использовались способ экспресс-диагностики уровня слуха с помощью шепотного анализатора слуха и тональная пороговая аудиометрия. Обследуемым второй группы для выявления патологии слуха проводили исследование слуха шепотной речью и тональную пороговую аудиометрию. Аудиометрическому обследованию обеих групп предшествовал осмотр лор-органов для выявления острых и хронических воспалительных заболеваний органа слуха; серных пробок. Также обследование лор-органов включало изучение жалоб и сбор анамнеза. Были заданы специальные вопросы, касающиеся слухового анализатора.

Исследования проводились при помощи шепотной речи; шепотного анализатора слуха – аппарата для экспресс-диагностики тугоухости; диагностического аудиометра *ITERA II (Otometrics)*, Дания.

При исследовании слуха шепотной речью, пациент находится на расстоянии 6 м от врача. Обследуемому объясняют, что он должен громко повторять услышанные слова. Врач шепотом произносит слова с низкими и высокими звуками. Результаты данного исследования определяются в метрах (расстояние на котором пациент хорошо слышит произносимые шепотом слова) [9].

Аппарат экспресс-диагностики тугоухости основан на разночастотном восприятии звуков ухом человека. Устройство воспроизводит набор тестовых слов, записанных шепотом. Воспроизведение происходит с громкостью 40 дБ на частотах от 250 до 8000 Гц. Аппарат располагают в 6 метрах от обследуемого. Пациент произносит услышанные слова, а врач анализирует ответы и принимает решение о необходимости дальнейшего обследования. Результаты данного исследования определяются в количестве слав, правильно услышанных обследуемым человеком (Заявка на выдачу патента Российской Федерации на изобретение № 2020103586 от 28.01.2020).

Аудиометрическое исследование проводилось в специально оборудованной комнате. Измерение порогов как воздушной, так и костной проводимости осуществлялось на частотах 250-8000 Гц.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена при помощи электронных таблиц *Microsoft Excel* и пакета программ *Statistica 10.0*. Статистическую обработку материала проводили после определения соответствия выборки закону нормального распределения. Исследования проведены со статистической достоверностью результатов 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Жалобы на снижение слуха предъявляют 19,8% ($n=198$) человек из 1000 обследованных. Среди участников первой группы жалобы имеют 76 человек (15,7%). Среди второй группы – 122 человека (23,6%).

Снижение слуха на одно ухо отмечают 58,1% ($n=115$) человек, на оба уха 41,9% ($n=83$) обследованных из 198 лиц молодого возраста.

В первой группе с помощью аппарата для экспресс-диагностики тугоухости снижение слуха было выявлено у 52,4% ($n=253$) лиц молодого возраста. Во второй группе, при проверке слуха шепотной речью, нарушение остроты слуха было определено у 20% ($n=103$) учащихся.

При проведении отоскопии, было установлено, что у 114 человек ($n=61$ (12,6%) из первой группы; $n=53$ (10,3%) из второй группы) тугоухость обусловлена наличием серных пробок в наружном слуховом проходе. Серные массы были удалены, но восстановление слуха в полной мере наблюдалось только у 83 человек (первая группа $n=37$ (7,7%), вторая группа $n=46$ (8,9%)). Полного восстановления слуха после удаления серных пробок не произошло в 31 случае. У 24 обследуемых первой группы и 7 второй группы были обнаружены различные нарушения слуха, появившиеся как следствие тубоотита у 7 человек из первой и 6 человек из второй группы; хронического серозно-муцинозного среднего отита и хронического среднего отита у 5 и 2 человек из первой группы, соответственно; рубцовых изменений барабанной перепонки в результате перенесенных ранее острых заболеваний среднего уха у 10 испытуемых из первой и 1 испытуемого из второй группы.

Среди остальных обследованных первой группы в 53 случаях нарушения слуха были вызваны тубоотитом 5,2% ($n=25$); хроническим серозно-муцинозным средним отитом 0,6% ($n=3$); рубцовыми изменениями барабанной перепонки 5,2% ($n=25$). У пациентов второй группы также были диагностированы тубоотит в 2,3% случаев ($n=12$); хронический серозно-муцинозный средний отит (1,2% $n=6$); хронический средний отит (0,8% $n=4$); рубцовые изменения барабанной перепонки (1,5% $n=8$). При проведении осмотра лор-органов среди остальных обследуемых обеих групп, видимых изменений со стороны структур среднего уха обнаружено не было, но при этом, по результатам экспресс-диагностики в первой группе и исследованию слуха шепотной речью во второй группе, имелось снижение слуха у 139 человек и 20 человек соответственно. Стоит отметить, что у большинства обследованных (47 человек из 50) с диагностированным тубоотитом, при риноскопии были выявлены катаральные явления вследствие ранее перенесенных острых респираторных инфекций.

Всем учащимся после осмотра лор-органов для подтверждения или опровержения результатов, полученных при помощи аппарата для экспресс-диагностики тугоухости и исследования слуха шепотной речью, было проведено аудиометрическое исследование. У 114 обследованных из 1000, что составляет 11,4% при аудиометрическом исследовании были выявлены нарушения слуха по кондуктивному типу (колебания значений на аудиограмме от 20 до 40 дБ). Диагностированные нарушения слуха соответствовали патологическому процессу, протекающему в среднем ухе. 56 учащимся был выставлен диагноз «Сенсоневральная тугоухость I-II степени», повышение слухового порога в основном частотном диапазоне речи (250-4000 Гц) до 47 дБ. 240 молодым людям был выставлен диагноз «Сенсоневральная тугоухость I степени», слуховой порог на всем частотном диапазоне имел повышение в пределах 26-31 дБ. По результатам проведенного аудиометрического исследования, у 142 человек (29,4%) из первой группы и 154 человек (29,3%) второй группы была диагностирована сенсоневральная тугоухость.

По данным аудиометрического обследования, всего из 1000 учащихся с патологией слухового анализатора было выявлено 410 человек. Из них в первой группе – 219 обследованных; во второй группе – 191 человек. С помощью аппарата для экспресс-диагностики тугоухости нам удалось выявить 216 лиц молодого возраста с поражением слухового аппарата, что соответствует 98,6% ($p=0,001$). В то же время,

при исследовании уровня слуха лиц второй группы шепотной речью, из 191 человека с той или иной патологией слухового анализатора, удалось выявить лишь 57 человек, что, в свою очередь, составляет 29,8% ($p=0,001$). При оценке эффективности двух способов определения уровня слуха, нами были получены статистически значимые различия ($p=0,001$).

В результате анализа полученных данных выяснилось, что при использовании способа исследования уровня слуха шепотной речью, был выявлен лишь каждый 25-й человек с сенсоневральной тугоухостью ($p=0,023$), в то время как по данным использования аппарата для экспресс-диагностики, каждый 4-й страдает нейросенсорной тугоухостью ($p=0,011$), что подтверждается данными проведенной аудиометрии.

Всего в рамках исследования было выявлено 493 человека с патологией слуха, из них 295 обследованных, что составляет 59,8%, до проведенного исследования считали себя практически здоровыми и не отмечали изменений функции слуха.

Выводы:

1. Активный скрининг школьников и студентов способствует ранней диагностике нарушений слуха. Своевременное выявление снижений слуха дает возможность для полноценного лечения и реабилитации молодых людей.

2. Скрининговое исследование определило необходимость и целесообразность использования аппарата для экспресс-диагностики тугоухости (при медицинских осмотрах) среди современной молодежи. Проведение систематических массовых обследований в учебных заведениях (школах, средних и высших) с помощью шепотного анализатора слуха значительно повысит качество ранней диагностики нарушений слуха у лиц молодого возраста.

3. Скрининговое исследование является необходимой и обязательной частью профилактических мероприятий по снижению развития тугоухости среди молодежи.

4. Выявленное значительное количество лиц молодого возраста с впервые диагностированным нарушением слуха, является неоспоримым обоснованием необходимости проведения ежегодных профилактических осмотров с применением скрининговых методов обследования остроты слуха среди школьников и студентов.

Литература

1. Белоусов А.А. Оценка вероятности развития сенсоневральной тугоухости под влиянием портативных аудиоустройств у лиц молодого возраста // Российская оториноларингология. 2015. Т. 76, №3. С. 15–17.
2. Берест А.Ю., Красненко А.С. Влияние регулярного использования аудиоплееров с наушниками на слуховую функцию лиц молодого возраста // Российская оториноларингология. 2013. №1. С. 32–35.
3. Богомильский М.Р., Рахманова И.В., Радциг Е.Ю., Полуниин М.М. Значение активного аудиологического обследования детей раннего возраста в выявлении и профилактике слуховых нарушений // Вестник оториноларингологии. 2006. №1. С. 49–50.
4. Гарбарук Е.С., Королева И.С. Аудиологический скрининг в России: достижения и перспективы. Пособие для врачей. СПб.: СПб НИИ уха, горла, носа и речи, 2013. 52 с.
5. Драпкина О.М., Самородская И.В. Скрининг: терминология, принципы и международный опыт // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, №1. С. 90–97.
6. Коваленко С.Л. Опыт аудиологического скрининга детей массовых и логопедических групп детских садов // Вестник оториноларингологии. 2008. № 2. С. 56–58.
7. Кунельская Н.Л., Скрябина Л.Ю. Нарушения слуха у лиц молодого возраста // Вестник оториноларингологии. 2014. №1. С. 24–28.
8. Левина Е.А., Левин С.В., Петров С.К. Влияние внутриканальных наушников на звуковосприятие у лиц молодого возраста // Noise Theory and Practice. 2019. Т. 5, №4. С. 20–26.
9. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Зеликович Е.И. Обследование оториноларингологического больного. М.: Литтерра, 2014. 336 с.
10. Савельева Е.Е., Арефьева Н.А. Нарушения слуха у детей, возможности диагностики и реабилитации // Медицинский совет. 2014. №3. С. 51–54.
11. Таварткиладзе Г.А., Маркова Т.Г., Чибисова С.С. Российский и международный опыт реализации программы универсального аудиологического скрининга новорожденных // Вестник оториноларингологии. 2016. №2 С. 7–12.
12. Чибисова С.С., Маркова Т.Г., Алексеева Н.Н. Эпидемиология нарушений слуха среди детей 1-го года жизни // Вестник оториноларингологии. 2018. №4. С. 37–42.
13. Чибисова С.С., Цыганкова Е.Р., Маркова Т.Г., Румянцева М.Г. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных: достижения и проблемы // Вестник оториноларингологии. 2014. № 2. С. 49–53.
14. le Prell C., Hensbel B.N., Campbel K.C.M., Hall J.W. Cuire evidence of hearing loss in a «normally-hearing» collage-student population // International Journal Audiology 2011. №50. P. 21–31.
15. Sininger Y.S., Doyle K.J., Moore J.K. The case for early identification of hearing loss in children: auditory deprivation, and development of speech perception and hearing // Ped Clin North Am. 1999. №46. P. 1–14.
16. WMA. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> (accessed 26.11.2018).

17. World Health Organization. Fact Sheet: Deafness and hearing loss; 2019. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

References

1. Belousov AA. Ocenka veroyatnosti razvitiya sensonevral'noj tugouxosti pod vliyaniem portativny'x audioustrojstv u licz molodogo vozrasta [Assessment of probability of development of sensorineural hearing loss under the influence of portable audio devices at young age]. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2015;76(3):15-7. Russian.
2. Berest AJu, Krasnenko AS. Vliyanie reguljarnogo ispol'zovaniya audiopleerov s naushnikami na sluxovuyu funkciyu licz molodogo vozrasta. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2013;(1):32-5. Russian.
3. Bogomil'sky MR, Rakhmanova IV, Radtsig EYu, Polunin MM. Znachenie aktivnogo audiologicheskogo obsledovaniya detej rannego vozrasta v vy'yavlenii i profilaktike sluxovy'x narushenij [The role of active audiological examination of infants in detection and prevention of hearing disorders]. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2006;1:49-50. Russian.
4. Garbaruk ES, Koroleva IS. Audiologicheskij skringing v Rossii: dostizheniya i perspektivy'. Posobie dlya vrachej. Sankt-Peterburg: SPb NII ukha, gorla, nosa i rechi; 2013. Russian.
5. Drapkina OM, Samorodskaya IV. Skringing: terminologiya, principy i mezhdunarodny'j opyt [Screening: terminology, principles and international experience]. *Profilakticheskaya medicina*. 2019;22(1): 90-7. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201190>
6. Kovalenko SL. Opyt audiologicheskogo skringinga detej massovy'x i logopedicheskix grupp detskix sadov [Experience in audiological screening of children from ordinary and logopedic groups of kindergartens]. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2008;(2):56-8. Russian.
7. Kunel'skaya NL, Skryabina LYu. Narusheniya sluxa u licz molodogo vozrasta [Hearing disorders in young subjects]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;1:24-8. Russian.
8. Levina EA, Levin SV, Petrov SK. Vliyanie vnutrikanal'ny'x naushnikov na zvukovospriyatie u licz molodogo vozrasta [Influence of in-channel headphones on sound perception in persons of young age]. *Noise Theory and Practice*. 2019;5(4):20-6. Russian.
9. Pal'chun VT, Luchixin LA, Magomedov MM, Zelikovich EI. Obsledovanie otorinolaringologicheskogo bol'nogo [Examination of an otorhinolaryngological patient]. Moscow: Litterra; 2014. Russian.
10. Savel'eva EE, Aref'eva NA. Narusheniya sluxa u detej, vozmozhnosti diagnostiki i reabilitacii [Hearing disorders in children, the possibilities of diagnosis and rehabilitation]. *Medicinskij sovet*. 2014;(3):51-4. Russian.
11. Tavartkiladze GA, Markova TG, Chibisova SS. Rossijskij i mezhdunarodny'j opyt realizacii programmy universal'nogo audiologicheskogo skringinga novorozhdenny'x [The Russian and international experience with the implement of the programs of universal audiological screening of the newborn infants]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;(2):7-12. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino20168127-12>
12. Chibisova SS, Markova TG, Alekseeva NN., Epidemiologiya narushenij sluxa sredi detej 1-go goda zhizni [Epidemiology of hearing loss in children of the first year of life]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;4:37-2. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17116/otorino201883437>.
13. Chibisova SS, Tsygankova ER, Markova TG, Rummyantseva MG. Universal'ny'j audiologicheskij skringing novorozhdenny'x: dostizheniya i problemy' [The universal audiological screening of newborn infants: achievements and challenges]. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2014;(2):49-53. Russian.
14. le Prell C, Hensley BN, Campbel KCM, Hall JW. Cuire evidence of hearing loss in a «normally-hearing» collage-student population. *International Journal Audiology* 2011;50:21-31.
15. Slinger YS, Doyle KJ, Moore JK. The case for early identification of hearing loss in children: auditory deprivation, and development of speech perception and hearing. *Ped Clin North Am* 1999;46:1-14.
16. WMA. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects> (accessed 26.11.2018).
17. World Health Organization. Fact Sheet: Deafness and hearing loss; 2019. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>

Библиографическая ссылка:

Мартюшева В.И. Скрининговое исследование остроты слуха лиц молодого возраста – как основная профилактическая мера предупреждения развития тугоухости // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/2-2.pdf> (дата обращения: 15.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-2-2*

Bibliographic reference:

Martiusheva VI. Skringingovoe issledovanie ostroty sluxa licz molodogo vozrasta – kak osnovnaja profilakticheskaja mera preduprezhdeniya razvitiya tugouxosti [Screening of hearing acuity of young people as the main preventive measure to prevent the development of hearing loss]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jun 15];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/2-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-2-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

**ЭНТЕРОСОРБЦИЯ, КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ИНТОКСИКАЦИИ И
СЕРОТОНИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
(краткий обзор отечественной литературы)**

С.В. ТОКАРЕВА, А.А. ХАДАРЦЕВ

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

Аннотация. В кратком обзоре отечественной литературы показаны результаты применения энтеросорбции для детоксикации – на основе публикаций в *elibrary*. Определена энтеросорбция, как метод детоксикации, приведены особенности препаратов на основе угля и глины по сравнению с кремнийорганическим энтеросорбентом – полиметилсилоксана полигидратом (*энтеросгелем*). Определены направления применения энтеросгеля в акушерстве и гинекологии, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, острых кишечных инфекциях, в дерматологии и аллергологии, в педиатрии, в офтальмологии, гепатологии. Обсуждается возможность использования, кроме *энтеросгеля*, разных типов активированного угля, наноразмерного пирогенного кремнезема, пористого *Syloid 244FP*, гидрофобного *Aerosil R972*, силикагеля, пирогенного оксида алюминия, смекты, цеолитов, каолина, производных целлюлозы, лигнина и др. Определена возможность применения *энтеросгеля*, как активатор выработки эндогенного *серотонина*, что обеспечивает возможность использования его свойств при заболевании *COVID-19*.

Ключевые слова: энтеросгель, детоксикация, энтеросорбция, эндогенная интоксикация.

**ENTEROSORPTION AS A METHOD OF TREATMENT OF INTOXICATION
AND SEROTONIN INSUFFICIENCY
(a brief review of Russian literature)**

S.V. TOKAREVA, A.A. KHADARTSEV

FSBEI HE "Tula State University", Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. A brief review of domestic literature shows the results of the use of enterosorption for detoxification. This review is based on publications in the *elibrary*. Enterosorption as a method of detoxification is defined, the features of preparations based on coal and clay are given in comparison with the organosilicon enterosorbent - polymethylsiloxane polyhydrate (*enterosgel*). The studies identified the directions of use of *enterosgel* in obstetrics and gynecology, in diseases of the gastrointestinal tract, acute intestinal infections, in dermatology and allergology, in pediatrics, in ophthalmology, hepatology. Discussion is underway on the possibility of using, in addition to *enterosgel*, different types of activated carbon, nanosized pyrogenic silica, porous *Syloid 244FP*, hydrophobic *Aerosil R972*, silica gel, pyrogenic alumina, smecta, zeolites, kaolin, cellulose derivatives, lignin, etc. Domestic studies show that the possibility of using *enterosgel* as an activator of the production of endogenous serotonin has been determined. This ensures the use of its properties in the case of *COVID-19* disease.

Keywords: *enterosgel*, detoxification, enterosorption, endogenous intoxication.

Проанализированы отечественные публикации в *elibrary* за последние годы, посвященные детоксикации методом энтеросорбции, в частности, *энтеросгелем*.

Самым простым и доступным методом детоксикации при интоксикации различного генеза является *энтеросорбция*, как метод выведения из организма при помощи энтеросорбентов токсинов, аллергенов и патогенов, поступающих в кишечник извне или образующихся в результате метаболических процессов. *Энтеросорбцию* использовали еще в древнем Египте, древней Греции, она упоминается в трудах Гиппократов, Авиценны. Препятствием для широкого применения метода *энтеросорбции* были побочные эффекты препаратов на основе глины и угля, поскольку побочные эффекты не позволяли применять эти энтеросорбенты в профилактических целях, а также для лечения таких пациентов, как беременные и кормящие женщины, больные язвенной болезнью желудка и др. Новые возможности детоксикации появились после разработки кремнийорганического энтеросорбента – полиметилсилоксана полигидрата (*энтеросгель®*), свойства которого обусловлены его гелевидной структурой и пористой матрицей. Размеры пор не позволяют *энтеросгелю* сорбировать микроэлементы и витамины. *Энтеросгель* не травмирует слизистую оболочку кишечника, что позволяет использовать его при эрозивно-язвенных процессах. За более чем двадцатилетнюю историю применения *энтеросгеля* в различных областях медицины полу-

чены доказательства его эффективности и безопасности. Особенно широко он используется в клинике инфекционных болезней, назначается в качестве этиопатогенетической терапии при лечении легких и среднетяжелых форм *острых кишечных инфекций* (ОКИ), при синдроме раздраженного кишечника, при диарее неинфекционного генеза, хронических гастродуоденитах, язвенной болезни 12-перстной кишки, в том числе у детей, инфицированных *Helicobacter pylori* и *Candida* [4, 11, 16-18, 24, 25].

Энтеросгель применяется широко в акушерстве и гинекологии при поздних гестозах (преэклампсии), хроническом эндометрите, инфекционных заболеваниях влагалища, при экспериментальном перитоните [6-9, 14].

В дерматологии – при лечении атопического дерматита и пищевой аллергии, в педиатрии – при лечении хронической почечной недостаточности, вирусного гепатита А и бронхиальной астмы у детей [3, 5, 12, 13, 20, 21, 23, 27].

Проводятся сравнительные исследования различных энтеросорбентов (*полисорба МП, белого угля актив, полифепана и энтеросгеля*) [5, 20]. *Энтеросорбция* используется в медицине также для детоксикации с позиций интегративной, профилактической и клинической медицины, в офтальмологии, гепатологии [1, 2, 10, 19].

В Национальной академии наук Украины изучены физико-химические аспекты терапевтического действия *энтеросорбентов*, при этом констатировано активное продвижение энтеросорбентов на рынок, опережающее научное изучение механизмов их лечебного действия. Даже у специалистов бытует представление о том, что *энтеросорбенты* лишь связывают и выводят токсины, выполняя функцию очистки организма. Однако, для проявления терапевтической активности энтеросорбентов, велика значимость физико-химических факторов, к которым относятся: электростатический заряд поверхности сорбента; размер пор; площадь доступной поверхности; гидрофильность. Для фармацевтической практики более приемлемо характеризовать *энтеросорбент* по способности адсорбировать те или иные тест-вещества. Для этих целей используются разнозаряженные красители – метиленовый синий и конго красный, ионы Zn^{2+} , желатин, фенол и аминокислота *триптофан*. С их помощью характеризуются разные типы активированного угля, наноразмерный пирогенный кремнезем (*атоксил*), пористый *Syloid® 244FP*, гидрофобный *Aerosil® R972*, силикагель, *энтеросгель*, пирогенный оксид алюминия, Смекта®, цеолиты, каолин, разнообразные производные целлюлозы, лигнин и другие материалы. Для изучения взаимодействия энтеросорбентов со слизистой оболочкой кишечника в качестве модели использовали препарат стекловидного тела глаза. Получен вывод, что наноразмерный кремнезем является обволакивающим средством, взаимодействующим с гликопротеинами слизистой оболочки кишечника. При этом реализуются два лечебных эффекта: образование препятствия для диффузии патогенных веществ через слизистую, со снижением их абсорбции. Другой эффект – антидиарейный, их-за защиты рецепторов слизистой от адгезии микроорганизмов и влияния микробных токсинов. Поскольку слизистая кишечника на всем протяжении, в диапазоне *pH* от 6.0 до 9.0, заряжена отрицательно, это взаимодействие для кремнезема должно происходить с преодолением электростатического отталкивания. Следовательно, обволакивающая способность у кремнезема будет слабее, чем у препаратов на основе оксида алюминия, которые в кишечнике заряжены положительно. Абсорбирующий механизм, как основной для лечебного действия, характерен для высокопористых сорбентов: активированного угля, цеолитов, силикагеля, *Syloid® 244FP* и др. [28].

Установлено, что для нормальной жизнедеятельности организма человека необходим *серотонин*, который обнаруживается в нем в количестве 20-300 мкг/л. Еще в 1991 г. был описан «Синдром серотониновой недостаточности у человека и животных», который РАМН был признан открытием. Синдром серотониновой недостаточности возникает при различных заболеваниях. В норме *серотонин*, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами *гладкой мускулатуры* (ГМ), обеспечивает в организме перистальтику кишечника и эндогенную вазомоторику. Эндо- и/или экзотоксины, связываются с серотониновыми рецепторами ГМ вместо *серотонина*, провоцируют спазм или паралич ГМ, при этом циркулирующего в крови серотонина уже недостаточно для поддержания нормальной функции как ГМ, так и тромбоцитов, т.е. в организме возникает относительная недостаточность серотонина. Клиническая картина, в зависимости от количества нарушенных миоцитов, будет проявляться в виде функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, нарушения оксигенирующей функции легких, а при локальных нарушениях микроциркуляции – тканевой гипоксией, повреждением и некрозом тканей в различных органах с возникновением инфаркта миокарда и мозга, некроза тканей стопы и пр. Коррекция серотониновой недостаточности осуществляется введением *серотонина*, в частности *серотонина адипината* (СА), который является лекарственной формой естественного (эндогенного) *серотонина*. При этом он, будучи медиатором для серотониновых рецепторов ГМ, устраняет серотониновую недостаточность и восстанавливает нарушенную функцию ГМ, независимо от того, была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом. Этим объясняется установленный факт, что СА улучшает газообмен в легких у больных *COVID-19*, находящихся в критическом состоянии, устраняет тромбоцитопению и повышает неспецифический иммунитет. Суточная доза СА носит индивидуальный характер и зависит от длительности полученного клинического эффекта и может достигать 900 мг СА в сутки [26].

Предложенный способ основан на устранении дисфункции ГМ и нарушенной эндогенной вазомоторики (перистальтики сосудов, вазомоции), а также на нормализации микроциркуляции в легких и восстановление нарушенной оксигенирующей функции легких, что ведет к устранению гипоксемии, нормализации метаболизма в тканях и выздоровлению больных. Старение человека сопровождается деградацией серотониновых рецепторов в организме, что объясняет высокую летальность пожилых больных от COVID-19.

Запатентован способ лечения серотониновой недостаточности у больных диабетической ретинопатией с помощью *энтеросорбции*, предложенный еще в 2001 г. [15]. Соответственно, идут поиски активации эндогенной выработки *серотонина*. Исследуется состояние бокаловидных клеток тощей кишки под влиянием *энтеросгеля* [22].

Представляется логичным продолжение исследований влияния *энтеросгеля* на выработку эндогенного *серотонина* в кишечнике, путем определения его содержания в крови в различные временные промежутки после приема энтеросорбентов разного типа, установление возможных активаторов этого процесса (медикаментозных и немедикаментозных, в частности – транскраниальной электростимуляции и др.), а также в сочетании с использованием предшественников *серотонина* – триптофана и др.

Литература

1. Агапитов А.Е. Комплексные подходы к детоксикации организма в свете задач интегративной, профилактической и клинической медицины. В сборнике: Актуальные вопросы методологии социальной и профилактической медицины. Сборник научных статей XIV межрегиональной научно-практической конференции. Общественная палата Иркутской области; ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал. 2017. С. 34-44.
2. Арзуманян Р.А. Энтеросорбент в медицине. В сборнике: Современные проблемы медицины и фармации. Материалы II научно-практической конференции. 2017. С. 157-160.
3. Бегайдарова Р.Х., Стариков Ю.Г., Алшынбекова Г.К., Дюсембаева А.Е., Золотарева О.А., Хованов А.В. Эффективность энтеросорбции в комплексной терапии вирусного гепатита А у детей // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т. 15, № 5. С. 34-39.
4. Бобырь В.В., Понятовский В.А., Дюжикова Е.М., Широбоков В.П., Назарчук А.А. Влияние сорбентов на продолжительность выделения энтеровирусов из организма в условиях экспериментального дисбиоза // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017. № 1 (28). С. 39-42.
5. Гармашова И.В., Гречухин В.Н., Горбачева Т.В. Сравнение сорбционной активности полисорба, полифепана и энтеросгеля в отношении спирта и тяжелых металлов. В сборнике: Инновационные технологии в фармации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора В.А. Маняка / Под общей редакцией Е.Г. Горячкиной. Санкт-Петербург, 2017. С. 121-124.
6. Гусак Ю.К., Гусак Н.Ю. Значение энтеросорбции энтеросгелем в восстановлении адаптивных программ у больных поздним гестозом // Главный врач Юга России. 2019. № 2 (66). С. 25-29.
7. Гусак Ю.К., Гусак Н.Ю. Энтеросорбция энтеросгелем в восстановлении адаптивных программ у больных поздним гестозом // Главный врач Юга России. 2013. № 5 (36). С. 33-35.
8. Гусак Ю.К., Рищук С.В., Тарасов В.Н., Гусак В.Н. Инфекционные заболевания влагиалища. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-3.pdf> (дата обращения 04.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16485 .
9. Зурнаджянц В.А., Ерижепова Ж.У., Одишелашвили Г.Д., Кчибеков Э.А., Жидовинов А.А., Мусагалиев А.А., Луцева О.А., Коханов А.В., Воронкова М.Ю. Тест на термостабильный альбумин в оценке детоксикационных свойств энтеросорбентов при экспериментальном перитоните // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 4. С. 84-91.
10. Кузенко О.В., Дьомін Ю.А., Кузенко С.В. Дослідження протекторних властивостей гідрогелю метилкремнієвої кислоти щодо нейротоксичності, індукованої CR (VI) в зоровому нерві шурів // Офтальмологічний журнал. 2021. № 1 (498). С. 62-69.
11. Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В. Энтеросорбция в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей в условиях инфицирования *helicobacter pylori* и колонизации *candida* // Главный врач Юга России. 2018. № 2 (60). С. 49-52.
12. Маланичева Т.Г., Шамо́в Б.А. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксемии у детей с атопическим дерматитом // Главный врач Юга России. 2016. № 3 (50). С. 26-28.
13. Маланичева Т.Г., Шамо́в Б.А. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксемии у детей с атопическим дерматитом // Фарматека. 2016. № 1 (314). С. 51-54.

14. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Керимова С.П., Хованов А.В. Энтеросорбция в лечении пациентов с хроническим эндометритом // Акушерство и гинекология. 2021. № 1. С. 110–118.
15. Муха А.И., Нероев В.В., Филина А.А., Лысенко В.С., Корзенкова Л.В., Фёдорова Н.В. Способ лечения серотониновой недостаточности у больных диабетической ретинопатией. Патент на изобретение RU 2198634 С1, 20.02.2003. Заявка № 2001125981/14 от 25.09.2001.
16. Павлов А.И., Фади́на Ж.В., Буеверов А.О. Диарея неинфекционного генеза в многопрофильном стационаре: рандомизированное исследование // Главный врач Юга России. 2018. № 4 (63). С. 58–63.
17. Павлов А.И., Хованов А.В., Фади́на Ж.В. Борьба с эндогенной интоксикацией и восстановление кишечного барьера как цели назначения энтеросгеля при диарее неинфекционного генеза // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 2. С. 54–62.
18. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К., Фади́на Ж.В., Шамес А.Б. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Главный врач Юга России. 2019. № 5 (69). С. 55–60.
19. Павлов А.И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К., Фади́на Ж.В., Шамес А.Б. Место современной энтеросорбции в лечении и профилактике алкогольной болезни печени (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15, № 18. С. 36–41.
20. Полковников П.Р., Слюсар О.И., Рягин С.Н. Свойства энтеросорбентов - изучение и сравнение адсорбционных свойств лекарственных препаратов: "Энтеросгель", "Полисорб МП" и биологически активной добавки "Белый уголь актив" // Вестник Биомедицина и социология. 2020. Т. 5, № 1. С. 32–35.
21. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Евстигнеев О.В. Безопасность и эффективность энтеросорбента энтеросгель при лечении больных ХПН на додиализном этапе // Главный врач Юга России. 2015. № 3 (45). С. 26–30.
22. Серякова А.А. Развитие бокаловидных клеток тощей кишки бройлеров при использовании в рационе энтеросгеля. В сборнике: Сборник студенческих научных работ по материалам докладов, 72-й Международной студенческой научно-практической конференции, посвященной 145-летию со дня рождения А.Г. Дояренко. Москва, 2019. С. 603–605.
23. Сукало А.В., Козыро И.А., Белькевич А.Г. Применение препарата "Энтеросгель" в комплексной терапии хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 4. С. 246–247.
24. Ткаченко Е.И. Эффективность препарата "ЭНТЕРОСГЕЛЬ®" при синдроме раздраженного кишечника // Главный врач Юга России. 2015. № 1 (42). С. 56–60.
25. Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Сказыбаева Е.В., Иванов С.В., Лапинский И.В., Пушкина А.В., Ситкин С.И. Об использовании препарата энтеросгель для лечения пациентов с helicobacter pylori социализированным хроническим гастродуоденитом // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. № 4 (21). С. 88–98.
26. Хадарцев А.А., Симоненков А.П., Токарев А.Р. Способ улучшения оксигенирующей функции легких у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с дыхательной недостаточностью, находящихся на респираторной поддержке. Патент на изобретение 2735797 С1, 09.11.2020. Заявка №2020125784 от 03.08.2020.
27. Хованов А.В. Энтеросгель в дерматологии: подходы к лечению атопического дерматита и пищевой аллергии // Главный врач Юга России. 2015. № 2 (43). С. 50–53.
28. Gerashchenko I.I. Physicochemical aspects of therapeutic effect of enterosorbents (theoretical research) // Chemistry, Physics and Technology of Surface. 2018. Vol. 9, № 4. P. 373–382.

References

1. Agapitov AE. Kompleksnye podhody k detoksikacii organizma v svete zadach in-tegrativnoj, profilakticheskoj i klinicheskoj mediciny [Complex approaches to detoxification of the body in the light of the tasks of integrative, preventive and clinical medicine]. V sbornike: Aktual'nye voprosy metodologii social'noj i profilakticheskoj mediciny. Sbornik nauchnyh statej XIV mezhhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii. Obshhestvennaja palata Irkutskoj oblasti; FGBOU DPO Rossijskaja medicinskaja akademija nepreryvnogo professional'nogo obrazovanija Minzdrava Rossii, Irkutskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija posle diplomnogo obrazovanija – filial; 2017. Russian.
2. Arzumanjan RA. Jenterosorbent v medicine [Enterosorbent in medicine]. V sbornike: Sovremennye problemy mediciny i farmacii. Materialy II nauchno-prakticheskoj konferencii; 2017. Russian.
3. Begajdarova RH, Starikov JuG, Alshynbekova GK, Djusembaeva AE, Zolotareva OA., Hovanov AV. Jefferektivnost' jenterosorbicii v kompleksnoj terapii virusnogo gepatita A u detej [Efficiency of enterosorption in complex therapy of viral hepatitis A in children]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2020;15(5):34-9. Russian.
4. Bobyr' VV, Ponjatovskij VA, Djuzhikova EM, Shirobokov VP, Nazarchuk AA. Vlijanie sorbentov na prodolzhitel'nost' vydelenija jenterovirusov iz organizma v uslovijah jeksperimental'nogo disbioza [Influence of

sorbents on the duration of isolation of enteroviruses from the body in the conditions of experimental dysbiosis]. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017;1(28):39-42. Russian.

5. Garmashova IV, Grechuhin VN, Gorbacheva TV. Sravnenie sorbcionnoj aktivnosti polisorb, polifepana i jenterosgelja v otnoshenii spirta i tjazhelyh metallov [Comparison of the sorption activity of polysorb, polyphedan and enterosgel in relation to alcohol and heavy metals. In the collection: Innovative technologies in pharmacy]. V sbornike: Innovacionnye tehnologii v farmacii. Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj pamjati professora VA. Manjaka. Pod obshhej redakciej E.G. Gorjachkinoj. Sankt-Peterburg; 2017. Russian.

6. Gusak JuK, Gusak NJu. Znachenie jenterosorbicii jenterosgelem v vosstanovlenii adaptivnyh programm u bol'nyh pozdnim gestozom [The value of enterosorption by enterosgel in the restoration of adaptive programs in patients with late gestosis]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2019;2(66):25-9. Russian.

7. Gusak JuK, Gusak NJu. Jenterosorbicija jenterosgelem v vosstanovlenii adaptivnyh programm u bol'nyh pozdnim gestozom [Enterosorption by enterosgel in the restoration of adaptive programs in patients with late gestosis]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2013;5(36):33-5. Russian.

8. Gusak JuK, Rishhuk SV, Tarasov VN, Gusak VN. Infekcionnye zabolevanija vlagalishha. Poiski optimal'nogo reshenija v ih terapii. Zashhita ili napadenie? (obzor literatury) [Infectious diseases of the vagina. The search for the optimal solution in their therapy. Defense or offense? (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2019 [cited 2019 July 04];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/1-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16485 .

9. Zurnadzh'janc VA, Erizhepova ZhU, Odishelashvili GD, Kchibekov JeA, Zhidovinov AA, Musagaliev AA, Luceva OA, Kohanov AV, Voronkova MJu. Test na termostabil'nyj al'bumin v ocenke detoksikacionnyh svojstv jenterosorbentov pri jeksperimental'nom peritonite [Test for thermostable albumin in the assessment of detoxification properties of enterosorbents in experimental peritonitis]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2018;13(4):84-91. Russian.

10. Kuzenko OV, D'omin JuA, Kuzenko EV. Doslidzhennja protekturnih vlastivostej gidrogelju metilkremnievoi kisloti shhodo nejrotoksichnosti, indukovanoi CR (VI) v zorovomu nervi shhuriv [Doslidzhennja protekturnykh vlastivostyu gidrogelyu metilkremniyevoy acidi shhodo nejrotoksichnosti, indukovany CR (VI) v zorovomu nervi shhuriv]. *Oftal'mologichnij zhurnal*. 2021;1(498):62-9. Russian.

11. Malanicheva TG, Ziatdinova NV. Jenterosorbicija v lechenii jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki u detej v uslovijah inficirovanija helicobacter pylori i kolonizacii candida [Enterosorption in the treatment of duodenal ulcer in children under conditions of helicobacter pylori infection and candida colonization]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2018;2(60):49-52. Russian.

12. Malanicheva TG, Shamov BA. Jeffektivnost' jenterosgelja v korrekcii sistemnoj jendotoksinemii u detej s atopicheskim dermatitom [The effectiveness of enterosgel in the correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2016;3(50):26-8. Russian.

13. Malanicheva TG, Shamov BA. Jeffektivnost' jenterosgelja v korrekcii sistemnoj jendotoksinemii u detej s atopicheskim dermatitom [The effectiveness of enterosgel in the correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis]. *Farmateka*. 2016;1(314):51-4. Russian.

14. Manuhin IB, Kraposhina TP, Kerimova SP, Hovanov AV. Jenterosorbicija v lechenii pacientok s hronicheskim jendometritom [Enterosorption in the treatment of patients with chronic endometritis]. *Akusherstvo i ginekologija*. 2021;1:110-8. Russian.

15. Muha AI, Neroev VV, Filina AA, Lysenko VS, Korzenkova LV, Fjodorova NV. Sposob lechenija serotoninovoj nedostatochnosti u bol'nyh diabeticheskoj retinopatiej [Method of treatment of serotonin insufficiency in patients with diabetic retinopathy]. Russian Federation Patent na izobretenie RU 2198634 C1, 20.02.2003. Zajavka № 2001125981/14 ot 25.09.2001. Russian.

16. Pavlov AI, Fadina ZhV, Bueverov AO. Diareja neinfekcionnogo geneza v mnogoprofil'nom stacionare: randomizirovanoe issledovanie [Diarrhoea of non-infectious genesis in a multidisciplinary hospital: a randomized study]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2018;4(63):58-63. Russian.

17. Pavlov AI, Hovanov AV, Fadina ZhV. Bor'ba s jendogennoj intoksikaciej i vosstanovlenie kischechnogo bar'era kak celi naznachenija jenterosgelja pri diaree neinfekcionnogo geneza [Struggle with endogenous intoxication and restoration of the intestinal barrier as the purpose of the administration of enterosgel in non-infectious diarrhea]. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2019;15(2):54-62. Russian.

18. Pavlov AI, Hovanov AV, Havanshanov AK, Fadina ZhV, Shames AB. Sovremennaja jenterosorbicija v korrekcii urovnja jendotoksinov pri neinfekcionnoj diaree [Modern enterosorption in the correction of endotoxin levels in non-infectious diarrhea]. *Glavnyj vrach Juga Rossii*. 2019;5(69):55-60. Russian.

19. Pavlov AI, Hovanov AV, Havanshanov AK, Fadina ZhV, Shames AB. Mesto sovremennoj jenterosorbicii v lechenii i profilaktike alkogol'noj bolezni pečeni (obzor literatury) [The place of modern enterosorption in the treatment and prevention of alcoholic liver disease (literature review)]. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2019;15(18):36-41. Russian.

20. Polkovnikov PR, Sljusar OI, Rjagin SN. Svojstva jenterosorbentov - izuchenie i sravnenie adsorbciennyh svojstv lekarstvennyh preparatov: "Jenterosgel", "Polisorb MP" i biologicheski aktivnoj dobavki "Belyj ugol' aktiv" [Properties of enterosorbents-study and comparison of the adsorption properties of medicinal products: "Enterosgel", "Polysorb MP" and biologically active additives "White coal active"]. Vestnik Biomedicina i sociologija. 2020;5(1):32-5. Russian.

21. Radchenko VG, Seliverstov PV, Evstigneev OV. Bezopasnost' i jeffektivnost' jenterosor-benta jenterosgel' pri lechenii bol'nyh HPN na dodializnom jetape [Safety and effectiveness of enterosorbent enterosgel in the treatment of patients with CRF at the predialysis stage]. Glavnyj vrach Juga Rossii. 2015;3(45):26-30. Russian.

22. Serjakova AA. Razvitie bokalovidnyh kletok toshhej kishki brojlerov pri ispol'zovanii v racione jenterosgelja [Development of goblet-shaped cells of the jejunum of broilers when using enterosgel in the diet]. V sbornike: Sbornik studencheskih nauchnyh rabot po materialam dokladov, 72-j Mezhdunarodnoj studencheskoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 145-letiju so dnja rozhdenii A.G. Dojarenko. Moscow; 2019. Russian.

23. Sukalo AV, Kozyro IA, Bel'kevich AG. Primenenie preparata "Jenterosgel" v kompleksnoj terapii hronicheskoj bolezni pochek u detej [The use of the drug "Enterosgel" in the complex therapy of chronic kidney disease in children]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2019;64(4):246-7. Russian.

24. Tkachenko EI. Jeffektivnost' preparata "JeNTEROSGEL"® pri sindrome razdrazhennogo kishechnika [Effectiveness of the drug "ENTEROSGEL ® " in irritable bowel syndrome]. Glavnyj vrach Juga Rossii. 2015;1(42):56-60. Russian.

25. Tkachenko EI, Avalueva EB, Skazyvaeva EV, Ivanov SV, Lapinskij IV, Pushkina AV, Sitkin SI. Ob ispol'zovanii preparata jenterosgel' dlja lechenija pacientov s helicobacter pylory sociirovannym hronicheskim gastroduodenitom [About the use of the drug enterosgel for the treatment of patients with helicobacter pylory-associated chronic gastroduodenitis]. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2017;4(21):88-98. Russian.

26. Hadarcev AA, Simonenkov AP, Tokarev AR. Sposob uluchshenija oksigenirujushhej funkcii legkih u bol'nyh novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) s dyhatel'noj nedostatochnost'ju, nahodjashhhsja na respiratornoj podderzhke [A method for improving the oxygenating function of the lungs in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) with respiratory failure, who are on respiratory support]. Russian Federation Patent na izobretenie 2735797 C1, 09.11.2020. Zajavka №2020125784 ot 03.08.2020. Russian.

27. Hovanov AV. Jenterosgel' v dermatologii: podhody k lecheniju atopicheskogo dermatita i pishhevoj allergii [Enterosgel in dermatology: approaches to the treatment of atopic dermatitis and food allergy]. Glavnyj vrach Juga Rossii. 2015;2(43):50-3. Russian.

28. Gerashchenko II. Physicochemical aspects of therapeutic effect of enterosorbents (theoretical research). Chemistry, Physics and Technology of Surface. 2018;9(4):373-82.

Библиографическая ссылка:

Токарева С.В., Хадарцев А.А. Энтеросорбция, как метод лечения интоксикации и серотониновой недостаточности (краткий обзор отечественной литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf> (дата обращения: 14.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1*

Bibliographic reference:

Tokareva SV, Khadartsev AA. Jenterosorbciija, kak metod lechenija intoksikacii i serotoninovoj nedostatochnosti (kratkij obzor otechestvennoj literatury) [Enterosorption as a method of treatment of intoxication and serotonin insufficiency (a brief review of Russian literature)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 May 14];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ МОЛИБДЕНА

Э.М. ГАГЛОЕВА*, О.Т. КАБИСОВ**, В.Б. БРИН***, А.К. МИТЦИЕВ*

*ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, Россия, e-mail: mira-med@yandex.ru
**Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования. Изучение взаимосвязи изменений гемокоагуляционных показателей крови и показателей гемодинамики у крыс при хронической молибденовой интоксикации. Изучение возможности применения природного антиоксиданта мелатонина с целью профилактики хронической токсической кардиопатии. **Материалы и методы исследования.** Опыты проводились на белых крысах самцах линии Вистар. Раствор парамолибдата аммония вводили в течение двух месяцев в дозе 50 мг/кг через зонд в желудок. На фоне хронической молибденовой интоксикации внутривенно вводили раствор мелатонина в дозе 5 мг/кг веса. Для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы определяли уровень среднего артериального давления, величину сердечного индекса, ударного индекса и удельного периферического сосудистого сопротивления в остром эксперименте в условиях тиопенталового наркоза. Артериальное давление измеряли в бедренной артерии электроманометрически, сердечный выброс регистрировали методом терморазведения. Регистрацию осуществляли на мониторе МХ-04 (Россия). Изучали состояние системы гемостаза и процессов перекисного окисления липидов через два месяца экспериментов стандартными методами. **Результаты и их обсуждение.** Опыты показали, что профилактическое введение мелатонина приводит к уменьшению выраженности кардиотоксических эффектов молибдена, оказывает благоприятное влияние на сохранность основных показателей насосной функции сердца и артериального давления. Положительные эффекты мелатонина коррелировали с восстановлением показателей системы гемостаза, уменьшением уровня тромбинемии и восстановлением уровня продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов крови. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение мелатонина для разработки способов коррекции токсической кардиопатии при воздействии на организм соединений молибдена.

Ключевые слова: молибден, мелатонин, гемодинамика, гемостаз, перекисное окисление липидов.

THE APPLICATION OF MELATONIN FOR PREVENTION OF CHRONIC TOXIC CARDIOPATHY IN CONDITIONS OF LONG-TERM EXPOSURE TO MOLYBDENUM

E.M. GAGLOEVA*, O.T. KABISOV**, V.B. BRIN***, A.K. MITTSIEV*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State Medical Academy” of Ministry of Health of Russia,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362019, Russia, e-mail: mira-med@yandex.ru
**Institute of Biomedical Research, Vladikavkaz Scientific Center, Russian Academy of Sciences,
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. The research purpose was to study the relationship between changes in blood coagulation data and hemodynamic parameters in rats with chronic molybdenum intoxication. The study of the possibility of using the natural antioxidant melatonin is necessary for the prevention of chronic toxic cardiopathy. **Materials and methods.** The experiments were carried out on white male Wistar rats. A solution of ammonium paramolybdate was administered for two months at a dose of 50 mg / kg through a tube into the stomach. Against the background of chronic molybdenum intoxication, a solution of melatonin was injected intragastrically at a dose of 5 mg / kg of body weight. To study the functional state of the cardiovascular system, the level of mean arterial pressure, cardiac index, stroke index and specific peripheral vascular resistance were determined in an acute experiment under conditions of thiopental anesthesia. Arterial pressure was measured in the femoral artery electromanometrically, cardiac output was recorded by the thermal dilution method. Registration was carried out on an MX-04 monitor (Russia). We studied the state of the hemostasis system and the processes of lipid peroxidation after two months of experiments using standard methods. **Results and its discussion.** Experiments have shown that the prophylactic administration of melatonin leads to a decrease in the severity of the cardiotoxic effects of molybdenum, has a beneficial effect on the preservation of the main indicators of the pumping function of the heart and blood pressure. The positive effects of melatonin correlated with the restoration of the he-

mostatic system, a decrease in the level of thrombinemia, and the restoration of the level of lipid peroxidation products and the activity of antioxidant blood enzymes. **Conclusion.** The results of the study allow us to recommend the use of melatonin for the development of methods for correcting toxic cardiopathy when exposed to molybdenum compounds.

Keywords: molybdenum, melatonin, hemodynamics, hemostasis, lipid peroxidation.

Молибден является важным микроэлементом, необходимым для нормального осуществления процессов жизнедеятельности, однако его повышенное поступление в организм приводит к молибденовой интоксикации, при которой поражаются практически все органы и системы [14, 15]. Сердечно-сосудистая система как естественная система транспорта веществ в организме, испытывает наибольшую токсическую нагрузку, является основной мишенью патогенного воздействия тяжелых металлов, в том числе соединений молибдена [11]. Актуальным является поиск способов эффективной профилактики и лечения кардиотоксического действия молибдена [9, 15].

Показано, что механизмы токсического действия молибдена на организм связаны с повреждением биологических мембран вследствие активации процессов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ) и снижения активности антиоксидантных ферментов [3, 5]. При этом, интенсивность процессов липопероксидации коррелирует с изменением показателей гемокоагуляции [4, 5].

Источники современной литературы свидетельствуют о том, что развитие патологии сердечно-сосудистой системы сопровождается изменением процессов свертывания крови [1, 10]. Однако роль изменений компонентов системы гемостаза в развитии токсической кардиопатии при длительном воздействии молибдена не изучалась.

Ранее была показана эффективность применения антиоксиданта *мелатонина* с целью профилактики токсического воздействия некоторых тяжелых металлов [2], но возможность его применения при токсическом воздействии молибдена не изучена.

Цель работы – изучение взаимосвязи изменений гемокоагуляционных показателей крови и показателей гемодинамики у крыс при хронической молибденовой интоксикации. Изучение возможности применения природного антиоксиданта *мелатонина* с целью профилактики хронической токсической кардиопатии.

Материалы и методы исследования. В эксперименте использовались нормотензивные крысы-самцы массой 200-300 г. линии Вистар: 1-я группа – интактные животные (10 голов); 2-я группа – крысы с внутрижелудочным введением мелатонина в дозе 5 мг/кг в течение двух месяцев (10 голов); 3-я группа – крысы с внутрижелудочным введением раствора парамолибдата аммония в дозе 50 мг/кг каждый день в течение двух месяцев (10 голов), 4-я группа – сочетанная модель хронической молибденовой интоксикацией и внутрижелудочного введения мелатонина в течение двух месяцев (10 голов). Опытные животные в период исследований содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище.

Для изучения функционального состояния сердечно-сосудистой системы определяли уровень *среднего артериального давления* (САД), величину *сердечного индекса* (СИ), *ударного индекса* (УИ) и *удельного периферического сосудистого сопротивления* (УПСС) в остром эксперименте в условиях тиопенталового наркоза. Артериальное давление измеряли в бедренной артерии электроманометрически, сердечный выброс регистрировали методом терморазведения. Регистрацию осуществляли на мониторе МХ-04 (Россия).

Материалом для исследования системы гемостаза являлась цельная кровь, а также плазма крови, богатая и бедная тромбоцитами. Забор крови, ее стабилизацию и получение образцов плазмы осуществляли с учетом международных стандартов по КЛД для исследований в области гемостаза [7, 8]. В пробах крови и плазмы определяли следующие показатели: *активированное частичное тромбопластиновое время* (АЧТВ) по *Caen et al.* (1968); *протромбиновое время* (ПВ) свертывания по *Quick* (1935), *тромбиновое время*, *относительное время полимеризации фибрин-мономеров* (ВПФМ), содержание фибриногена в плазме по *Clauss* (1961), активность антитромбина III в плазме крови по В.А. Макарову и соавт. (2002), *время спонтанного эглобулинового лизиса* (СЭЛ), количество *растворимых фибрин-мономерных комплексов* (РФМК) [6], количество тромбоцитов; агрегационную активность тромбоцитов (индуктор АДФ – 10,0 мкг/мл) [1]. Коагулологические исследования были выполнены с применением наборов реагентов НПО «Ренам» и ООО «Технология-Стандарт», Россия, на турбидиметрическом агрегометре AP-2110, коагулометре *CGL-2110 «Solar»* (Беларусь), а также на автоматическом анализаторе AC-4, с использованием диагностических наборов «*Helena*» (Великобритания).

Определяли содержание малонового диальдегида в эритроцитах, гидроперекиси (диеновые конъюгаты и диеновые кетоны) в плазме крови, активность супероксиддисмутазы и активность каталазы в эритроцитах («*Solar-300*», Беларусь).

Полученные результаты обрабатывались статистически (*Microsoft Excel 2016* и *STATISTICA 10.0., StatSoft*) с учетом распределения признаков в группах по критерию Шапиро-Уилка. Данные представле-

ны в виде медианы (Me) и [25–75] процентилей выборки. Статистическую значимость различий в группах животных оценивали с использованием *U*-критерия Манна-Уитни. Для оценки статистической зависимости рядов наблюдений использовался коэффициент *ранговой корреляции* (r_s) Спирмена. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные эксперименты показали, что внутривенное введение парамолибдата аммония в течение двух месяцев вызывает изменение гемокоагуляционных свойств крови (рис. 1.а.).

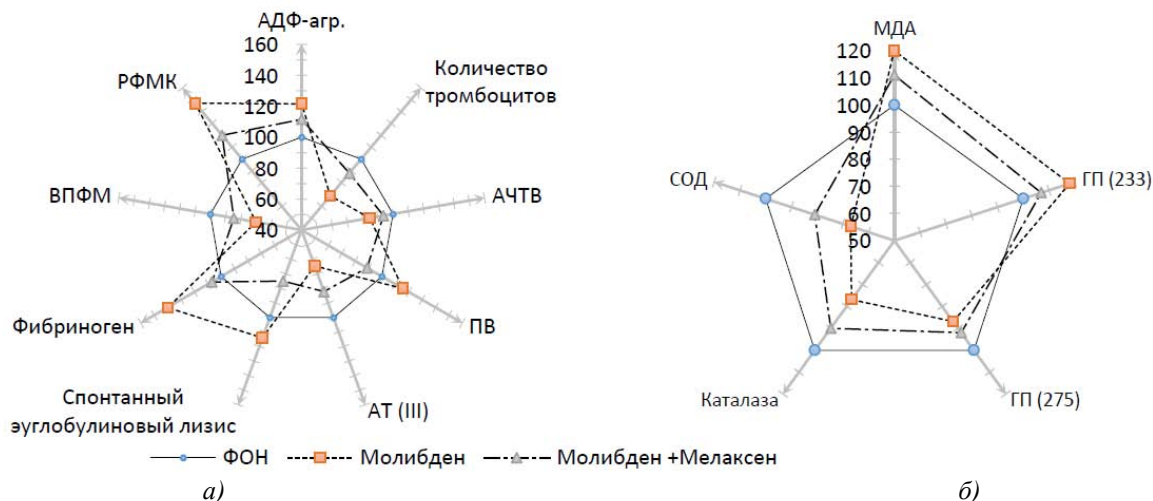


Рис. 1. Влияние мелатонина на показатели системы гемостаза (а) и процессов перекисного окисления липидов (б) у крыс при хронической молибденовой интоксикации (в % от уровня контроля)

Наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов ($p < 0,001$) и увеличение степени АДФ-агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$). Концентрация фибриногена возрастала достоверно выше контроля ($p < 0,001$), регистрировалось укорочение АЧТВ ($p < 0,001$) и удлинение *протромбинового времени* (ПВ) ($p < 0,01$). Тромбиновое время не изменялось, однако *время полимеризации фибрин мономеров* (ВПФМ) укорачивалось ($p < 0,001$). Выявлялось замедление времени спонтанного эуглобулинового лизиса ($p < 0,001$) и уменьшение активности антитромбина III ($p < 0,001$). Вместе с тем концентрация растворимых фибринмономерных комплексов достоверно увеличивалась ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции с возрастанием содержания в крови маркеров активации гемостаза, подавлением антикоагулянтной и фибринолитической активности [5, 6, 12, 13].

Результаты проведенных экспериментов демонстрируют увеличение активности процессов перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантного ферментного звена с развитием оксидативного стресса на фоне гиперкоагуляции [4]. Выявлялось увеличение концентрации малонового диальдегида ($p < 0,001$), увеличение уровня гидроперекисей в плазме крови ($p < 0,001$ и $p < 0,001$) и снижение активности СОД ($p < 0,01$) и каталазы ($p < 0,001$) (рис. 1.б.).

Данные современной литературы свидетельствуют о том, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза ассоциируются с риском повторных тромботических событий при сердечно-сосудистой патологии в эксперименте и клинике [1, 7, 10]. Взаимосвязь интенсивности нарушений компонентов системы гемостаза с проявлениями патологии сердечно-сосудистой системы, развивающейся под влиянием длительного токсического воздействия молибдена, ранее не изучалась. У крыс с изолированным введением соли молибдена, через два месяца выявлялось достоверное снижение среднего артериального давления ($p < 0,001$) по сравнению с интактной группой (табл. 1). Артериальная гипотензия была связана с достоверным уменьшением сердечного индекса у экспериментальных животных ($p < 0,001$), несмотря на то, что удельное периферическое сосудистое сопротивление имело тенденцию к увеличению.

Изолированное введение *мелатонина* в дозе 5 мг/кг веса у контрольной группы крыс не вызывало достоверного изменения изучаемых показателей гемодинамики, гемостаза и процессов перекисного окисления липидов. В сочетанной модели с одновременным введением соли молибдена и *мелатонина* выявлялось уменьшение выраженности изменения среднего артериального давления по сравнению с группой животных, изолированно получавших молибден ($p < 0,01$), что было обусловлено наличием менее выраженных изменений УИ и СИ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) (табл.). Полученные данные позволяют говорить об улучшении насосной функции сердца в условиях профилактического применения *мелаксена*.

Влияние мелатонина на основные показатели гемодинамики при внутривенном введении молибдена в дозе 50 мг/кг по металлу

Условия опыта	Группы животных		
	контроль	молибден	молибден и мелатонин
Среднее артериальное давление (мм. рт. ст.)	100 (98÷101)	82*** (80÷84)	91**ΔΔ (87÷94)
Частота сердечных сокращений	389 (384÷401)	399 (389÷402)	391 (387÷398)
Сердечный индекс (мл/100 г)	44,18 (43,32÷44,71)	34,96*** (33,24÷35,85)	38,89*ΔΔ (37,50÷42,71)
Ударный индекс (мл/100 г)	0,129 (0,120÷0,131)	0,088*** (0,083÷0,097)	0,102**Δ (0,097÷0,109)
Удельное периферическое сосудистое Сопротивление (усл. ед.)	1,79 (1,74÷1,84)	1,87 (1,77÷1,96)	1,92 (1,79÷2,04)

Примечание: */**/** – $p \leq 0,05/0,01/0,001$ – степень достоверности относительно интактного контроля, Δ/ΔΔ/ΔΔΔ – $p \leq 0,05/0,01/0,001$ – относительно опыта с молибденом

Введение антиоксиданта *мелаксена* вызывало повышение уровня активности каталазы в эритроцитах ($p < 0,05$) относительно крыс с изолированным введением молибдена, уменьшение концентрации малонового диальдегида ($p < 0,001$) и восстановление уровня гидроперекисей ($p < 0,01$) в плазме крови (рис. 1.б).

Профилактическое введение *мелатонина* способствовало стабилизации гемостазиологической картины. Смещение гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции компенсировалось активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем [5]. Можно полагать, что антиоксидант способствует уменьшению вероятности развития состояния тромботической готовности, о чем свидетельствовало уменьшение выраженности изменений растворимых фибрин-мономерных комплексов (рис. 1.а.). Степень АДФ-агрегации возростала, количество тромбоцитов снижалось относительно интактного контроля, но изменения были менее выражены. Концентрация фибриногена достоверно не отличалась от показателей животных с хронической интоксикацией, но и от показателей интактных крыс не выявлялось различий.

При анализе экспериментальных данных установлены корреляционные связи положительной динамики показателей функции сердца, показателей системы гемостаза и восстановления активности процессов перекисного окисления липидов. Выявлялась статистически достоверная связь увеличения САД с восстановлением активности АТФ ($r_s = -0,55$; $p < 0,05$) и времени спонтанного эуглобулинового лизиса ($r_s = 0,68$; $p < 0,05$). Уменьшение уровня тромбинемии было тесно связано с восстановлением СИ ($r_s = -0,64$; $p < 0,05$) под влиянием *мелатонина*. При этом восстановление активности каталазы коррелировало с повышением активности антитромбина III ($r_s = 0,64$; $P < 0,05$), и временем спонтанного эуглобулинового лизиса ($r_s = 0,57$; $P < 0,05$). Тесно положительно были связаны динамика уменьшения концентрации растворимых фибринмономерных комплексов и сдвиги МДА ($r_s = 0,65$; $P < 0,05$) через два месяца под влиянием антиоксиданта мелатонина.

Выводы. Профилактическое применение *мелатонина* способствует уменьшению выраженности кардиотоксического действия молибдена, оказывает благоприятное влияние на сохранность основных показателей насосной функции сердца и артериального давления, уменьшает выраженность изменений показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, восстанавливает активность противосвёртывающей и фибринолитической систем крови, уменьшает степень тромбинемии и оксидативного стресса.

Результаты исследования позволяют рекомендовать применение *мелатонина* для разработки способов коррекции токсической кардиопатии при воздействии на организм соединений молибдена.

Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 2008. 292 с.
2. Брин В.Б., Митчиев К.Г., Кабисов О.Т., Митчиев А.К., Гаглоева Э.М. Экспериментальная терапия изменений кровообращения и содержания электролитов при кадмиевой интоксикации // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т.13, №4. С. 246.

3. Брин В.Б., Митциев К.Г., Митциев А.К., Кабисов О.Т. Сердечно-сосудистые эффекты молибдена в условиях измененного кальциевого гомеостаза // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т.23, №2. С. 153–156.
4. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Ральченко И.В. Влияние комбинации витаминов-антиоксидантов на гемостаз при экспериментальной гипероксидации // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2005. Т.68, №3. С. 34–36.
5. Гаглоева Э.М., Брин В.Б. Способ профилактики хронической молибденовой коагулопатии. Патент RU 2739690 C1. от 24.01.2020. Бюл. №1. 28.12.2020.
6. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. Современные методы распознавания тромботической готовности. Барнаул: изд-во Алтайского университета, 2011. 138 с.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. 2006. СПб.: ФормаТ, 208 с.
8. Петрищев Н.Н. Папаян Л.П. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний. Санкт-Петербург, 1999. 120 с.
9. Реутова Н.В. Анализ заболеваемости населения в районе расположения вольфрамомолибденового комбината // Гигиена и санитария. 2007. №4. С. 13–15.
10. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза. М.: Практическая медицина, 2017.
11. Anke M., Holzinger S., Seifert M., Müller R., Schäfer U. The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man // Acta Alimentaria, 2010. №39(1). P. 1–11.
12. Goodwin C.A., Wheeler-Jones C.P., Namiranian S. Increased expression of procoagulant activity on the surface of human platelets exposed to heavy-metal compounds // Biochem. J. 1995. №15(308). P. 15–21.
13. Mutch N.J., Waters E.K., Morrissey J.H. Immobilized transition metal ions stimulate contact activation and drive factor XII-mediated coagulation // J. Thromb. Haemost. 2012. №10(10). P. 2108–2115.
14. Pandey R., Kumar R., Singh S., Srivastava S. Molybdenum in rat tissue // Experimental Toxicology. 2002. № 21. P. 33–35.
15. Romero A., Ramos E., Los Ríos. A review of metal-catalyzed molecular damage: protection by melatonin // Journal of Pineal Research. 2014. № 56(4). P. 343–370.

References

1. Barkagan ZS, Momot AP. Diagnostika i kontroliruyemaya terapiya narusheniy gemostaza [Diagnostics and controlled therapy of hemostasis disorders] Moscow: N'yudiamed-AO; 2008. Russian.
2. Brin VB, Mittsiyev KG, Kabisov OT, Mittsiyev AK, Gagloyeva EM. Eksperimental'naya terapiya izmeneniy krovoobrashcheniya i sodержaniya elektrolitov pri kadmiyevoy intoksikatsii [Experimental therapy of changes in blood circulation and electrolyte content during cadmium intoxication]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2018;13(4):246. Russian.
3. Brin VB, Mittsiyev KG, Mittsiyev AK, Kabisov OT. Serdechno-sosudistyye efekty molibdena v usloviyakh izmenennogo kal'tsiyevogo gomeostazisa [Cardiovascular effects of molybdenum in conditions of altered calcium homeostasis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):153-6. Russian.
4. Byshevskiy ASH, Galyan SL, Ra'chenko IV. Vliyaniye vitaminov-antioksidantov na gemostaz pri eksperimental'noy giperoksidatsii [The effect of antioxidant vitamins on hemostasis in experimental hyperoxidation]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2005;68(3):34-6. Russian.
5. Gagloyeva EM, Brin VB. Sposob profilaktiki khronicheskoy molibdenovoy koagulopatii [Method for the prevention of chronic molybdenum coagulopathy]. Russian Federation Patent RU 2739690 C1. ot 24.01.2020. Byul. №1. 28.12.2020.
6. Momot AP, Tsyvkina LP, Taranenko IA. Sovremennyye metody raspoznavaniya tromboticheskoy gotovnosti [Modern methods of recognition of thrombotic readiness]. Barnaul: Izd-vo Alt. un; 2011. Russian.
7. Momot AP. Patologiya gemostaza. Printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoy diagnostiki [Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics]. Sankt-Peterburg: FormaT; 2006. Russian.
8. Petrishchev NN, Papayan LP. Gemostaz. Fiziologicheskiye mekhanizmy, printsipy diagnostiki osnovnykh form gemorragicheskikh zabolevaniy. [Hemostasis. Physiological mechanisms, principles of diagnostics of the main forms of hemorrhagic diseases]. Sankt-Peterburg; 1999. Russian.
9. Reutova NV. Analiz zabolevayemosti naseleniya v rayone raspolozheniya vol'framomolibdenovogo kombinata [Analysis of the incidence of the population in the area of the location of the tungsten-molybdenum plant]. Gigiyena i sanitariya 2007;4:13-5. Russian.
10. Sin'kov SV, Zabolotskikh IB. Diagnostika i korrektsiya rasstroystv sistemy gemostaza [Diagnostics and correction of disorders of the hemostasis system]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2017. Russian.

11. Anke M, Holzinger S, Seifert M, Müller R, Schäfer U. The biological and toxicological importance of molybdenum in the environment and in the nutrition of plants, animals and man. *Acta Alimentaria*. 2010;39(1):1-11.

12. Goodwin CA, Wheeler-Jones CP, Namiranian S. Increased expression of procoagulant activity on the surface of human platelets exposed to heavy-metal compounds. *Biochem. J.* 1995;15(308):15-21

13. Mutch NJ, Waters EK, Morrissey JH. Immobilized transition metal ions stimulate contact activation and drive factor XII-mediated coagulation. *J. Thromb. Haemost.* 2012;10(10):2108-15.

14. Pandey R, Kumar R, Singh S, Srivastava S. Molybdenum in rat tissue. *Experimental Toxicology*. 2002;21:33-5.

15. Romero A, Ramos E, Los Ríos. A review of metal-catalyzed molecular damage: protection by melatonin. *Journal of Pineal Research*. 2014;56(4):343-70.

Библиографическая ссылка:

Гаглоева Э.М., Кабисов О.Т., Брин В.Б., Митциев А.К. Применение мелатонина для профилактики хронической токсической кардиопатии при длительном воздействии молибдена // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-2.pdf> (дата обращения: 25.05.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-2*

Bibliographic reference:

Gagloeva EM, Kabisov OT, Brin VB, Mittsiev AK. Primenenie melatonina dlja profilaktiki hronicheskoy toksicheskoy kardiopatii pri dlitel'nom vozdeystvii molibdena [The application of melatonin for prevention of chronic toxic cardiopathy in conditions of long-term exposure to molybdenum]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 May 25];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ДИНАМИКА НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА У СПОРТСМЕНОВ
РАЗЛИЧНОГО УРОВНЯ КВАЛИФИКАЦИИ

Ю.Е. ВАГИН, Н.А. ФУДИН

ФГБНУ "Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина",
ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия, e-mail: nphys@nphys.ru

Аннотация. Спортивная деятельность спортсменов в каждом виде спорта подчиняется закона системной организации целенаправленного поведения человека. **Целью исследования** было изучение роли изменений напряжения регуляторных систем организма в достижении спортивного результата. **Материалы и методы исследования.** У 12 фридайверов, 15 баскетболистов и 14 физкультурников измеряли напряжения регуляторных систем организма перед и в ходе спортивной деятельности. Спортсмены вращали педали велоэргометра до предела физических возможностей при одновременных прерывных задержках дыхания от 20 до 60 с. Напряжение организма оценивали по величине среднеквадратичное отклонение длительности сердечных циклов. **Результаты и их обсуждение.** Уровень напряжения регуляторных систем организма от 64 до 75% был в предстартовом состоянии у всех спортсменов. У баскетболистов и физкультурников напряжение организма кратковременно уменьшалось до 53 % в начале нагрузки, но затем увеличивался до 74-79% в конце нагрузки. Временное уменьшение напряжение организма было обусловлено врожденным «гипоксическим вагальным рефлексом». У фридайверов напряжение организма прогрессивно уменьшалось до 36% за счет приобретенного «рефлекса ныряльщика». **Заключение.** Напряжение организма до и в ходе спортивной деятельности связано с увеличенным тонусом симпатической нервной системы. Кратковременное или длительное уменьшение напряжение организма в ходе физической работы и дыхательной гипоксии вызвано увеличением тонуса парасимпатической нервной системы.

Ключевые слова: движущая сила поведения, напряжение организма, спортивный результат, вариабельность сердечного ритма, тонус симпатической нервной системы, тонус парасимпатической нервной системы.

DYNAMICS THE BODY TENSION IN SPORTSMEN OF VARIOUS LEVELS OF QUALIFICATION

YU.E. VAGIN, N.A. FUDIN

P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology,
Baltiyskaya St., 8, Moscow, 125315, Russia, e-mail: nphys@nphys.ru

Abstract. The sports activity of sportsmen in each sport is subject to the law of the systemic organization of purposeful human behavior. **The research purpose** was to study the role of changes in the tension of the body's regulatory systems in achieving sports results. **Materials and methods.** The tension of the body's regulatory systems was measured in 12 free-divers, 15 basketball players and 14 athletes before and during their sports activities. Sportsmen pedaled the bicycle ergometer to the limit of physical capabilities with simultaneous intermittent breath holdings from 20 to 60 s. The body tension was assessed by the value of the standard deviation of the duration of cardiac cycles. **Results and its discussion.** The level of tension of the body's regulatory systems from 64 to 75% was in the pre-start state in all sportsmen. In basketball players and athletes, the body tension for a short time decreased to 53% at the beginning of the load, but then increased to 74-79% at the end of the load. A temporary decrease in body tension was due to an inherent "hypoxic vagal reflex". In free-divers, the body tension progressively decreased to 36% due to the acquired "diver's reflex". **Conclusion.** The body tension before and during sports activity is associated with an increased tone of the sympathetic nervous system. A short-term or long-term decrease in body tension during physical work and respiratory hypoxia is caused by an increase in the tone of the parasympathetic nervous system.

Keywords: driving force of behavior, body tension, sports result, heart rate variability, sympathetic nervous system tone, parasympathetic nervous system tone.

Введение. Спортивная деятельность спортсменов в каждом виде спорта подчиняется закона системной организации целенаправленного поведения человека [1]. Достижение спортивного результата обеспечивается взаимодействием психических и физиологических процессов в организме спортсмена, определяющих его спортивную деятельность [2, 9]. Психологическая установка спортсменов и степень

напряжения регуляторных систем организма в предстартовом состоянии и в ходе спортивной деятельности определяют достижение спортивного результата [3].

Однако, остается недостаточно исследована динамика напряжения регуляторных систем организма в ходе спортивной деятельности.

Цель исследования – изучение роли изменений напряжения регуляторных систем организма в достижении спортивного результата.

Для достижения этой цели исследовали психофизиологические процессы и напряжение регуляторных систем организма в предстартовом состоянии и в ходе спортивной деятельности у спортсменов разных видов спорта.

Материалы и методы исследования. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУН НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАН и выполнен в соответствии с Хельсинкской декларацией [10].

Контингент обследуемых спортсменов. В исследовании участвовал 41 опытных и начинающих спортсменов. Все спортсмены были практически здоровы и не имели врачебных предписаний к ограничению физических нагрузок и к *задержкам дыхания* (ЗД). Всем испытуемым давали указания не совершать физические нагрузки накануне и в день проведения исследования, не есть меньше чем за 3 часа до исследования и не пить напитки, содержащие тонизирующие вещества.

Были сформированы три группы спортсменов с разной подготовкой к спортивной деятельности. Наиболее подготовленная группа спортсменов состояла из 12 фридайверов, которые имели спортивные разряды от кандидата в мастера спорта до мастера спорта международной категории. Длительность их регулярных тренировок была от 2 до 7 лет. Их возраст был $30 \pm 1,7$ лет, рост – 174 ± 2 см и масса тела – 71 ± 3 кг. В группу спортсменов со средним уровнем подготовки вошли 15 баскетболистов, которые имели спортивные разряды от 2 взрослого разряда до мастера спорта. Длительность их регулярных тренировок была от 3 до 8 лет. Их возраст был $21 \pm 0,6$ лет, рост – 190 ± 2 см и масса тела – 89 ± 2 кг. Группа из наименее подготовленных спортсменов состояла из 14 физкультурников, регулярно посещающие физкультурные занятия. Их возраст был $20 \pm 0,5$ лет, рост – 168 ± 2 см и масса тела – 70 ± 5 кг.

Дизайн исследования. Сначала исследовали исходные психофизиологические процессы спортсменов, которые могли повлиять на результат их спортивной деятельности.

Мотивацию к достижению результата физической работы спортсменов определяли с помощью 22 вопросов. Утвердительные ответы спортсменов на половину вопросов и отрицательные ответы на другую половину вопросов свидетельствовали о наличии мотивации. При составлении вопросника в качестве основы был использован вопросник «оценки потребности в достижении» [5]. Величину мотивации спортсменов измеряли в баллах от 0 до 22.

Эмоциональное напряжение спортсменов перед физической работой оценивали с помощью вопросника, включающего 4 раздела оценки эмоционального состояния: 1) спокойствие или беспокойство, 2) бодрость или усталость, 3) приподнятость или подавленность настроения, 4) уверенность или беспомощность. Каждый раздел включал 10 утверждений, имеющих балльную оценку от 1 до 10. Спортсмену было необходимо выбрать одно из утверждений в каждом разделе вопросника, которое наиболее полно соответствовало эмоциональному состоянию спортсмена в момент ответа. Полученные баллы за каждый раздел вопросника суммировали. При составлении вопросов в качестве основы был использован вопросник «самооценки эмоционального состояния» [5]. Величину эмоционального напряжения спортсменов измеряли в баллах от 4 до 40.

Гипоксическую устойчивость спортсменов оценивали по длительности ЗД в секундах перед началом физической работы. Спортсмены в положении сидя делали два-три углубленных вдоха, затем совершали субмаксимальный вдох и задерживали дыхание на максимально возможную длительность. Желание как можно дольше задержать дыхание исследователи поддерживали созданием соревновательного духа достижения максимального результата по сравнению с товарищами в группе и спортсменами других групп.

У каждого спортсмена оценивали физическую выносливость по пройденному пути в метрах на спидометре при вращении педалей велоэргометра до предела его физических возможностей при произвольном дыхании. Скорость вращения педалей 70-75 оборотов в минуту спортсмены поддерживали самостоятельно в соответствии с полученной инструкцией по показаниям спидометра на руле велоэргометра. Сопротивление вращению педалей велоэргометра устанавливали перед началом исследования индивидуально для каждого спортсмена в зависимости от его веса. Для этого 1 Вт умножали на вес спортсмена в кг. Сопротивление вращению педалей сохраняли постоянной в ходе работы спортсмена.

После 30 минутного отдыха проводили основной этап исследования. Спортсмены повторно выполняли физическую нагрузку на велоэргометре с тем же сопротивлением и скоростью. Работу на велоэргометре испытуемые сочетали с прерывными повторяющимися ЗД. Начало и окончание каждой ЗД происходили по команде исследователей. Длительность повторяющихся ЗД увеличивали. Первая ЗД длилась 20 с, последующие – 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 с. Между ЗД испытуемые быстро делали 2-3 вдоха

в течение 3-5-ти с. Сочетание физической нагрузки с прерывными ЗД было аналогом одного из видов тренировок фридайверов. Спортсмены вращали педали велоэргометра в сочетании с ЗД до предела физических возможностей задерживать дыхание или вращать педали велоэргометра.

В ходе исследования у спортсменов регистрировали *электрокардиограмму* (ЭКГ) в II стандартном отведении. До начала основного исследования ЭКГ записывали в течение 3 мин. Затем ЭКГ регистрировали в период физической нагрузки, сочетающейся с прерывными ЗД.

После окончания физической работы в сочетании с прерывными ЗД спортсмены оценивали по пятибалльной шкале обстановочную информацию, способствующую или препятствующую работе на велоэргометре. Спортсмены учитывали удобство работы на велоэргометре, команды инструктора о начале и окончании каждой очередной ЗД, отсутствие посторонних раздражений в экспериментальной комнате. Обстановочную информацию, способствующую достижению спортивного результата спортсменами, измеряли в баллах от 1 до 5.

Затем спортсмены оценивали в баллах от 1 до 5 вклад мотивации, эмоций, обстановочной информации, гипоксической устойчивости и физической выносливости в движущую силу спортивной деятельности. Эти показатели дополнительно характеризовали исходное состояние спортсменов, и могли быть оценены ими только после окончания физической работы.

На основе сделанной оценки были вычислены поправочные коэффициенты для пересчета разных единиц измерения величин компонентов движущей силы спортивной деятельности в одинаковые единицы – проценты от 100% движущей силы поведения спортсменов, необходимой для достижения максимального спортивного результата. Одинаковые единицы измерения величин исследуемых компонентов позволили сравнивать между собой вклад каждого из них в достижение результата. Движущую силу поведения каждого спортсмена вычисляли суммированием величин этих компонентов в процентах.

Результат работы спортсменов на велоэргометре оценивали по двум параметрам: пройденному пути в метрах на спидометре при вращении педалей велоэргометра до предела его физических в сочетании с прерывными ЗД и суммарной длительности прерывных ЗД во время работы на велоэргометре. Величину пройденного каждым спортсменом пути переводили в проценты от максимально возможного пройденного пути в нашем исследовании 700 м. Величину суммарной длительности прерывных ЗД переводили в проценты от максимально возможной суммарной длительности прерывных ЗД в нашем исследовании 360 с.

После окончания физической работы в сочетании с прерывными ЗД спортсмены оценивали в баллах от 1 до 5 вклад длительности пройденного пути на велоэргометре и вклад суммарной длительности ЗД в достижение конечного спортивного результата.

На основе сделанной оценки были вычислены поправочные коэффициенты для пересчета разных единиц измерения величин пройденного пути и суммарной длительности ЗД в одинаковые единицы – проценты от 100 % величины этих параметров. Конечный спортивный результат каждого спортсмена вычисляли суммированием величин этих двух компонентов результата в процентах.

После окончания исследования по длительности интервалов между соседними R зубцами на ЭКГ вычисляли *среднеквадратичное отклонение длительности сердечных циклов (SDNN)* с помощью компьютерной программы «Нейрософт». $SDNN$ вычисляли за время исследования перед нагрузкой спортсменов и при физической нагрузке за время каждой очередной ЗД.

Известно, что значения $SDNN$ характеризуют меру разброса длительности сердечных циклов. Величина $SDNN$ отражает весь спектр циклических компонентов, ответственных за вариабельность сердечного ритма. Величина $SDNN$ прямо зависит от тонуса парасимпатической нервной системы и обратно – от тонуса симпатической нервной системы [4], и по величине $SDNN$ оценивают вагосимпатический баланс в организме человека [6]. Этот и другие параметры вариабельности сердечного ритма эффективны при оценке функциональных возможностей спортсменов не только в ходе спортивной деятельности, но и в предстартовом состоянии, и в период восстановления после соревнования [3].

Европейское общество кардиологов считает, что у здоровых людей в состоянии покоя величина $SDNN$ равна 140 ± 40 мс [6]. Уменьшение величины $SDNN$ отражает степень напряжения регуляторных систем организма за счет активации симпатoadреналовой системы при физической работе и эмоциональном стрессе [6]. Напряжение организма до и во время физической нагрузки спортсменов, сочетающейся с прерывными ЗД, вычисляли по величине уменьшения $SDNN$ в процентах от принятой в кардиологии величины $SDNN$ в покое.

Статистический анализ. Полученные результаты обрабатывали с помощью параметрического пакета программы *Statistica 8* компании «Microsoft». В каждой группе спортсменов вычисляли средние арифметические величины и средние квадратичные отклонения ($M \pm \sigma$) для каждого исследуемого параметра. Различия между средними величинами параметров оценивали по t -критерию Стьюдента. Различия между средними величинами параметров были при статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Величина движущей силы поведения у фридайверов была $62,4 \pm 2,2\%$. Величина результата физической работы при прерывных ЗД у фридайверов была $52,5 \pm 6,4\%$. Эти величины статистически значимо отличались при $p=0,04$.

У фридайверов до физической нагрузки величина напряжения регуляции функций организма была $64,8 \pm 4,2\%$. При вращении педалей велоэргометра в сочетании с прерывными ЗД на 1-ой ЗД напряжение организма было $64,3 \pm 6,4\%$, на 2-ой ЗД – $58,1 \pm 7,8\%$, на 3-ей – $42,3 \pm 11,2\%$ и в ходе 4-ой, 5-ой, 6-ой и 7-ой ЗД – $35,9 \pm 11,5\%$. Напряжения регуляции функций организма уменьшалась. В конце физической работы напряжение было статистически значимо меньше, чем до нагрузки, при $p=0,00007$ (рис. 1).



Рис. 1. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе физической нагрузки, сочетающейся с прерывными ЗД, у фридайверов; x – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и спортивным результатом фридайверов при $p<0,05$; *** – статистически значимое отличие напряжения у фридайверов до начала и в конце физической нагрузки при $p<0,001$

Величина движущей силы поведения у баскетболистов была $59,6 \pm 2,3\%$. Величина результата физической работы при прерывных ЗД у баскетболистов была $31,3 \pm 3,3\%$. Эти величины статистически значимо отличались при $p=0,000001$.

У баскетболистов до физической нагрузки величина напряжения регуляции функций организма была $74,7 \pm 3,8\%$. При вращении педалей велоэргометра в сочетании с прерывными ЗД на 1-ой ЗД напряжение организма было $59,1 \pm 6,1\%$, на 2-ой ЗД – $53,4 \pm 6,4\%$, на 3-ей – $63,3 \pm 3,8\%$ и в ходе 4-ой и 5-ой ЗД – $73,7 \pm 4,8\%$.

В начале физической работы напряжение уменьшалось. На 2-ой ЗД напряжение было статистически значимо меньше, чем до нагрузки, при $p=0,01$. В конце физической работы напряжение увеличивалось до исходного уровня (рис. 2).



Рис. 2. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе физической нагрузки, сочетающейся с прерывными ЗД, у баскетболистов; xxx – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и спортивным результатом баскетболистов при $p<0,001$; * – статистически значимое отличие напряжения у баскетболистов до начала физической нагрузки и на 2-ой ЗД при $p<0,05$

Величина движущей силы поведения у физкультурников была $50,0 \pm 2,9\%$. Величина результата физической работы при прерывных ЗД у физкультурников была $20,3 \pm 2,1\%$. Эти величины статистически значимо отличались при $p=0,000001$.

У физкультурников до физической нагрузки величина напряжения регуляции функций организма была $63,9 \pm 11,0\%$. При вращении педалей велоэргометра в сочетании с прерывными ЗД на 1-ой ЗД напряжение организма было $52,7 \pm 9,8\%$, на 2-ой ЗД – $62,2 \pm 8,8\%$ и в ходе 3-ей и 4-ой ЗД – $78,9 \pm 4,2\%$. В начале физической работы была тенденция к уменьшению напряжения организма. Но потом напряжение увеличивалось до исходного уровня, и к окончанию физической работы напряжение было статистически значимо больше исходного уровня при $p=0,007$ (рис. 3).

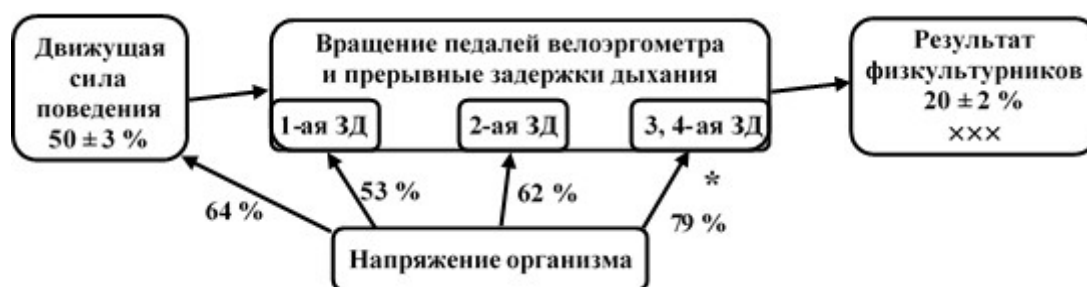


Рис. 3. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе физической нагрузки, сочетающейся с прерывными ЗД, у физкультурников; xxx – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и спортивным результатом физкультурников при $p < 0,001$; * – статистически значимое отличие напряжения у физкультурников до начала и в конце физической нагрузки при $p < 0,05$

Заключение. Мотивация к достижению спортивного результата, эмоциональное напряжение, обстановочная информация, гипоксическая устойчивость и физическая выносливость предопределяли спортивную деятельность. В предстартовом состоянии у спортсменов формировался определенный уровень напряжения регуляторных систем организма. Повышенный уровень напряжения был у баскетболистов, который мало изменился в конце физической работы, сочетающейся с прерывными ЗД. У физкультурников напряжение организма увеличилось в конце физической нагрузки. Достижение спортивного результата у баскетболистов и физкультурников происходило при увеличении тонуса симпатической нервной системы, что характерно для спортивных нагрузок организма [3].

В начале физической нагрузки на фоне прерывных ЗД у баскетболистов и физкультурников напряжение организма временно уменьшалось за счет врожденного «гипоксического вагального рефлекса» [7]. Рефлекс вызван увеличением тонуса симпатической нервной системы, который вызывает депрессорный рефлекс. Нарастающая гипоксия в начале спортивной деятельности также приводит к кратковременному возбуждению блуждающих нервов. Но к окончанию работы напряжение организма увеличивалось и даже становилось больше исходной величины за счет нарастающего тонуса симпатической нервной системы [3].

У фридайверов напряжение регуляторных систем организма прогрессивно уменьшалось за счет выработанного в процессе регулярных тренировок «рефлекса ныряльщика», обусловленного относительно длительным повышением тонуса парасимпатической нервной системы [7]. Известно, что рефлекс обеспечивает сохранение функций мозга и сердца у фридайверов в условиях дыхательной и физической гипоксии [8].

Следовательно, определенный уровень напряжения регуляторных систем организма был необходим для спортивной деятельности всех спортсменов. В ходе физической работы и нарастающей дыхательной и физической гипоксией у спортсменов происходят динамические изменения напряжения организма. У начинающих и тренированных к физическим нагрузкам спортсменов напряжение организма кратковременно уменьшается в начале деятельности, но затем сохраняется до конца выполнения нагрузки. У фридайверов, натренированных на устойчивость к гипоксии, напряжение организма прогрессивно уменьшается за счет приобретенного «рефлекса ныряльщика», что увеличивает результативность спортивной деятельности.

Литература

1. Вагин Ю.Е., Фудин Н.А., Вагина М.Ю. Теория функциональных систем и результативная деятельность спортсменов // Спортивная медицина: наука и практика. 2013. № 2. С. 17–22.
2. Вагин Ю.Е., Фудин Н.А. Анализ спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем // Сеченовский вестник. 2016. № 3(25). С. 34–45.
3. Гаврилова Е.А. Использование variability ритма сердца в оценке успешности спортивной деятельности // Практическая медицина. 2015. № 3-1(88). С. 52–58.
4. Иванов Г.Г., Баевский Р.М., Чирейкин Л.В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2002. № 24. С. 65–86.
5. Карелина А.А. Психологические тесты. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2001. Т 1. 312 с.
6. Ковалева А.В., Панова Е.Н., Горбачева А.К. Анализ variability ритма сердца и возможности его применения в психологии и психофизиологии // Современная зарубежная психология. 2013. № 1. С. 35–50.

7. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Зеленкова И.Е., Системные механизмы целенаправленного увеличения задержки дыхания при спортивной деятельности // Спортивная медицина: наука и практика. 2015. № 2. С. 24–32.
8. Фудин Н.А., Вагин Ю.Е., Зеленкова И.Е., Функциональные изменения спортсменов при увеличивающихся прерывных задержках дыхания в ходе физической нагрузки // Наука и спорт: современные тенденции. 2018. № 3(20). С. 6–11.
9. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf> (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378
10. Хельсинкская Декларация Всемирной медицинской ассоциации, 1964.

References

1. Vagin YuE, Fudin NA, Vagina MYu. Teoriya funktsional'nykh sistem i rezul'tativnaya deyatelnost' sportsmenov [The theory of functional systems and the effectiveness of the athletes]. Sports Medicine: Science and Practice. 2013;2:17-22. Russian.
2. Vagin YuE, Fudin NA. Analiz sportivnoy deyatelnosti s pozitsii teorii funktsional'nykh sistem [Sports activity in functional system theory]. Sechenovskiy vestnik. 2016;3(25):34-45. Russian.
3. Gavrilova EA. Ispol'zovaniye variabel'nosti ritma serdtsa v otsenke uspekhov sportivnoy deyatelnosti [Using heart rate variability in the assessment of the success the activities in the sport]. Prakticheskaya meditsina. 2015;3-1(88):52-8. Russian.
4. Ivanov GG, Baevskiy RM, Chireykin LV. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem [Heart rate variability analysis using different electrocardiographic systems]. Vestnik aritmologii. 2001;24:65-86. Russian.
5. Karelina A.A. Psikhologicheskiye testy [Psychological tests]. Moscow: Humanit center VLADOS; 2001. Russian.
6. Kovaleva AV, Panova EN, Gorbacheva AK. Analiz variabel'nosti ritma serdtsa i vozmozhnosti yego primeneniya v psikhologii i psikhofiziologii [Analysis of heart rate variability and possibility of its utilization in psychology and psychophysiology]. Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya. 2013;1:35-50. Russian.
7. Fudin NA, Vagin YuE, Zelenkova IE. Sistemnyye mekhanizmy tselenapravlennoy uvelicheniya zaderzhki dykhaniya pri sportivnoy deyatelnosti [Systemic mechanisms of purposeful increase in breath holding during sports activity]. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika. 2015;2:24-32. Russian.
8. Fudin NA, Vagin YuE, Zelenkova IE. Funktsional'nyye izmeneniya sportsmenov pri uvelichivayushchikhsya preryvnykh zaderzhkakh dykhaniya v khode fizicheskoy nagruzki [Functional changes in athletes with increasing intermittent breath holding during physical activity]. Nauka i sport: sovremennyye tendentsii. 2018;3(20):6-11. Russian.
9. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihoemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psychoemotional stress in sports. Physiological bases and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf>. DOI: 10.12737/13378.
10. Hel'sinskaja Deklaracija Vsemirnoj medicinskoj asociacii [WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects]; 1964.

Библиографическая ссылка:

Вагин Ю.Е., Фудин Н.А. Динамика напряжения организма у спортсменов различного уровня квалификации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-3.pdf> (дата обращения: 01.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-3*

Bibliographic reference:

Vagin YUE, Fudin NA. Dinamika naprjazhenija organizma u sportsmenov razlichnogo urovnja kvalifikacii [Dynamics the body tension in sportsmen of various levels of qualification]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 01];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-3

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ОБОЛОЧКОЙ ИЗ ПОЛИЛАКТИДА, ПОЛИСАХАРИДА И АЛЬБУМИНА

Я.Г. ТОРОПОВА*, Ю.П. БЕЛЬСКИЙ*, Н.В. БЕЛЬСКАЯ*, Д.В. КОРОЛЕВ**, И.А. ЗЕЛИНСКАЯ*,
Н.М. ЕГОРОВА*, Д.В. МУХАМЕТДИНОВА*, С.Г. ЖУРАВСКИЙ*

* *Институт экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия*
** *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия*

Аннотация. Цель исследования. Разработка способа получения магнитных наночастиц на основе оксида железа, определение размеров, физико-химических свойств, оценка токсикологических характеристик магнитных наночастиц, покрытых разными материалами (полилактид, полисахарид, альбумин). **Материалы и методы исследования.** Магнитные наночастицы получали соосаждением из растворов солей железа (II) и железа (III). Поверхность магнитных наночастиц модифицировали оболочками на основе полиэфира молочной кислоты, поликонденсированной глюкозы (полисахаридов) и альбумина. **Результаты и их обсуждение.** Результаты изучения магнитных наночастиц показали, что полученные частицы имели размеры 10-20 нм с изотропной формой, близкой к кубической, удельный магнитный момент насыщения не менее 36,9 А·м²/кг, коэрцитивную силу не более 30 Э. Материал покрытия магнитных наночастиц влиял на их токсические свойства: LD50 при внутривенном введении крысам самцам составила для частиц с оболочкой из полилактоида 4,6 мл/кг, для частиц с оболочкой из полисахарида 7,9 мл/кг и для частиц с оболочкой из альбумина более 10 мл/кг. **Заключение.** Магнитные наночастицы с оболочкой из полисахарида и полилактоида проявили слабую гепатотоксичность, с оболочкой из альбумина – пульмонотоксичность.

Ключевые слова: адресная доставка, магнитные наночастицы, токсичность

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF MAGNETIC NANOPARTICLES COATED WITH POLYLACTIDE, POLYSACCHARIDE AND ALBUMIN

YA.G. TOROPOVA*, Y.P. BELSKIY*, N.V. BELSKAIA*, D.V. KOROLEV**, I.A. ZELINSKAIA*,
N.M. EGOROVA*, D.V. MUKHAMETDINOVA*, S.G. ZHURAVSKII*

* *Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of health of the Russian Federation, Akuratov Str. 2, St. Petersburg, 19734, Russia*

** *First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6-8, St. Petersburg, 197022, Russia*

Abstract. The research purpose was to develop a method for producing iron oxide magnetic nanoparticles, determine the size, physical and chemical properties, and evaluate the toxicological characteristics of magnetic nanoparticles coated with different materials (polylactide, polysaccharide, albumin). **Materials and methods.** Magnetic nanoparticles were obtained by co-precipitation from solutions of iron (II) and iron (III) salts. Then magnetic nanoparticles were coating with polylactide, polysaccharides or albumin. **Results and its discussion.** The results of the study showed that magnetic nanoparticles had dimensions of 10-20 nm with an isotropic shape close to the cubic one, a specific magnetic moment of saturation of at least 36.9 A*m²/kg, and a coercive force of no more than 30 E. The material of the coating affected the toxic properties of magnetic nanoparticles: LD50 was 4.6 ml/kg for magnetic nanoparticles with a polylactide layer, 7.9 ml/kg for magnetic nanoparticles with a polysaccharide layer and more than 10 ml/kg for magnetic nanoparticles with an albumin layer. **Conclusion.** Magnetic nanoparticles with a polylactide or polylactide layer demonstrated a weak hepatotoxicity, with an albumin layer had a weak pulmonotoxicity.

Keywords: targeted delivery, magnetic nanoparticles, toxicity

Введение. Исследование магнитных наночастиц (МНЧ) в онкологии сосредоточено в трех направлениях: во-первых, получение на основе МНЧ диагностических средств, во-вторых, разработка на основе МНЧ новых методов противоопухолевой терапии, основанной на воздействии на опухолевый узел физических факторов (температура, радиоактивное излучение, магнитное поле, ультразвук) и, в-третьих, использование МНЧ в качестве носителей для адресной доставки противоопухолевых химиопрепаратов [4, 6, 7, 9-11]. Для указанных целей суспензии или коллоидные растворы МНЧ вводятся ин-

травазально, в связи с чем важно, чтобы такие формуляции, с одной стороны, были устойчивы и обладали неким достаточным сроком годности, а с другой стороны, введенные МНЧ находились в кровеносном русле достаточное время и были способны накапливаться в опухолевой ткани. Время циркуляции и способность к накоплению в опухоли напрямую зависят от сочетания таких свойств МНЧ, как размер, форма, поверхностный заряд, гидрофильность, магнитные характеристики. Показано, что МНЧ с большим размером частиц (более 150 нм) оседают в печени, селезенке и легких, с малым (менее 8 нм) – слишком быстро (секунды, минуты) выводятся из кровотока; МНЧ с сильно позитивно заряженной поверхностью могут вызывать агрегацию тромбоцитов и гемолиз, а МНЧ с высокозаряженной поверхностью (около 25 мВ, позитивно или негативно заряженные) при хранении взаимодействуют между собой, образуя конгломераты [6]. Одним из способов достижения оптимального поверхностного заряда, гидрофильности и способности МНЧ накапливаться в опухоли является покрытие частиц такими материалами, как полиэтиленгликоль, полисахариды (например, хитозан, декстран), жирные кислоты, альбумин. Поскольку исследования наночастиц, в том числе и с магнитными свойствами, имеет почти 30-летнюю историю, то уже сложились теоретические представления о способах модификации МНЧ для получения частиц с заданными свойствами. Достигнут определенный успех в получении и использовании МНЧ для диагностики и лечения онкологических заболеваний [12-14], однако изучение способов получения МНЧ с заданными физико-химическими и биологическими свойствами все еще остается актуальным.

Цель исследования – разработка способа получения МНЧ на основе оксида железа, определение размеров, физико-химических свойств, оценка некоторых токсикологических характеристик МНЧ, покрытых разными материалами (полилактид, полисахарид, альбумин).

Материалы и методы исследования. Магнитные наночастицы получали соосаждением из растворов солей железа (II) и железа (III), как описано ранее [2]. Для синтеза был использован реактор идеального смешения периодического действия емкостью резервуара 2000 мл (*YNCHEM*, Китай), который был модифицирован для плавной подачи аммиака и барбатирувания азотом. Для модификации поверхности МНЧ были изготовлены оболочки на основе полиэфира молочной кислоты (*PLA-D,L*), на основе поликонденсированной глюкозы (полисахаридов) и на основе альбумина. Нанесение оболочки *PLA* производили из раствора в хлороформе промывкой изопропилолов в спирте при ультразвуковом диспергировании. Процесс нанесения оболочки из полисахаридов гидротермальным методом описан в работе [1] и заключается в обработке суспензии МНЧ в насыщенном водном растворе глюкозы при повышенном давлении до 50 МПа в течение 24 часов. Нанесение оболочки альбумина производили, как было описано в [15] путем хемосорбции на аминированную поверхность.

Форма и размеры магнитных наночастиц до и после нанесения всех типов оболочек были получены с помощью просвечивающего электронного микроскопа *Zeiss Libra 200FE* с автоэмиссионным катодом, энергетическим Ω -фильтром и системой освещения по Келеру. Подтверждение формирования оболочки из полилактида и альбумина было произведено методом термогравиметрического анализа в диапазоне температур 25-750°C с использованием прибора для термических испытаний материалов *SETSYS Evolution 1750 CS* (*Setaram*, Франция). Наличие оболочки из полисахарида подтверждалось при помощи ИК-Фурье спектрометра *NICOLET 6700* (*Thermo Scientific*, США). Содержание кристаллических фаз в составе МНЧ оценивалось методом рентгеновской дифракции с использованием настольного порошкового дифрактометра *D2 Phaser* (*Bruker*, ФРГ), оснащенного кобальтовым анодом.

В исследовании использованы крысы самцы стока *SD* (*Sprague Dawley*), полученные из НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН (г. Пущино Московской области, РФ). Условия содержания и использование животных в экспериментах соответствовали изложенным в протоколе-заявке на использование лабораторных животных № 18-1ПЗ#V2 и контролировались Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ.

Животные содержались группами в индивидуально вентилируемых клетках («*Tecniplast*», Италия) с подстилом Рехофикс МК-2000 («*Rettenmaier*», Германия), имели неограниченный доступ к корму («ПроКорм для лабораторных крыс и мышей», ГОСТ Р 50258-92, ЗАО «БиоПро», г. Новосибирск, РФ) и воде (вода готовилась при помощи системы обратного осмоса *RiOs 30* компании *Merck Millipore*). Параметры микроклимата внутри клетки с животными поддерживались автоматически блоками подготовки воздуха *Smart Flow* («*Tecniplast*», Италия): температура воздуха 20-26°C, относительная влажность воздуха 30-70%. В комнате содержания освещенность 320-360 Люкс, световой режим 12:12, уровень шума до 85 Дб.

Для оценки токсических свойств МНЧ животным (по 5 в группе) вводили в латеральную вену хвоста однократно в 1 прием МНЧ с разным покрытием со скоростью около 1 мл/мин при помощи одноразовых катетеров (Вазофикс Церто, 24G, 50 мм, «*Braun*», Германия). Объем введения (доза) составлял для МНЧ с покрытием из полисахарида и альбумина 1.25 мл/кг, 2,5 мл/кг, 5 мл/кг и 10 мл/кг. Объем введения для МНЧ с покрытием из полилактида составлял 1.25 мл/кг, 2,5 мл/кг и 5 мл/кг. Контрольной группе вводили 10 мл физиологического раствора - препарат «Натрия хлорид», раствор для инфузий производства ООО «Гематек» (г. Тверь, Россия). За животными наблюдали 9 дней после введения, оценивали

смертность, клинические признаки нарушения здоровья, массу тела (на 3-и и 6-е сутки), состояние системы крови (на 9-е сутки). В конце периода наблюдения животных подвергали эвтаназии передозировкой ингаляционного анестетика изофлурана с последующей декапитацией.

Гематологические исследования проводили с помощью автоматического гематологического анализатора URIT – 3000 (URIT Medical Electronic Group Co., Ltd; КНР). При вскрытии животных исследовали внешнее состояние тела, внутренние поверхности и проходы, полость черепа, грудную, брюшную и тазовую полости с находящимися в них органами и тканями, шею с органами и тканями, каркас и скелетно-мышечную систему, забирали материал для последующего гистологического исследования. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Вычислялись *среднее арифметическое (M)* и стандартная *ошибка среднего (m)*. Различия между группами считали достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам просвечивающей электронной микроскопии исходных синтезированных МНЧ их размер составлял 10-20 нм, а форма изотропной и близкой к кубической (рис. 1). Для магнетита средний размер кристаллитов менее 20 нм в диаметре соответствует суперпарамагнитному состоянию при нормальных условиях [5].

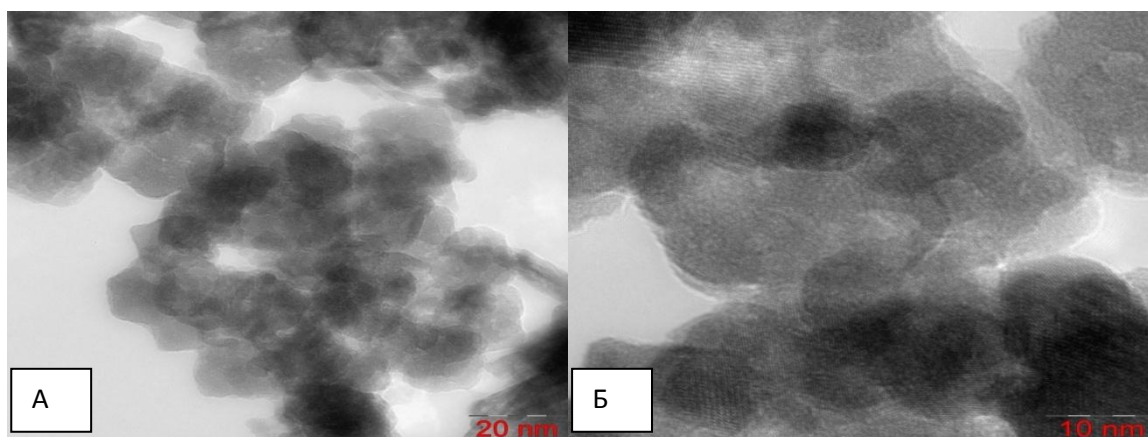


Рис. 1. Вид синтезированных магнитных частиц без оболочки по результатам просвечивающей электронной микроскопии: А – общий вид, Б – изображение отдельных кристаллитов магнетита

Удельный магнитный момент насыщения получаемых МНЧ до нанесения оболочки составлял не менее $36,9 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$, а коэрцитивная сила – не более 30 Э. Достаточно высокое значение коэрцитивной силы обусловлено магнитостатическим взаимодействием отдельных суперпарамагнитных частиц магнетита, что приводит к уменьшению эффективного диаметра блокирования, как показано в работе [8].

По данным рентгеновской дифракции в состав МНЧ входят кристаллические фазы магнетита, гетита и нитрата оксида-гидроксида железа. Наиболее интенсивный рефлекс ($2\theta = 41,492^\circ$) соответствует кристаллической фазе магнетита, также к этой фазе приписываются рефлексы $21,369^\circ$, $35,182^\circ$, $42,83^\circ$, $50,605^\circ$, $55,5^\circ$, $63,21^\circ$, $67,47^\circ$, $74,374^\circ$, $85,15^\circ$, $88,85^\circ$ и $95,6^\circ$. Относительная интенсивность рефлексов, приписываемых магнетиту, преобладала по сравнению с рефлексами других кристаллических фаз, что свидетельствует о высоком содержании кристаллического магнетита в составе получаемых МНЧ.

Потеря массы при термогравиметрическом исследовании образца с оболочкой из полилактида составила 7,2% от массы сухого образца, что говорит о соответственном массовом содержании *PLA-D,L*. Аналогичное исследование образца с оболочкой из альбумина выявило массовое содержание белка равное 15,0 массовым процентам. К сожалению, термогравиметрический анализ образца с оболочкой из полисахарида не позволил оценить количественное содержание органической оболочки. По-видимому, это связано с ее малой толщиной. Качественное подтверждение наличия такой оболочки было доказано проведением ИК-Фурье анализа образцов, в которых были найдены характерные линии $\alpha\text{-D}$ глюкозы и ее производных (844 1/cm) и $\beta\text{-D}$ глюкозы (891 1/cm).

Введение животным МНЧ с оболочками из полилактида или полисахарида наблюдалась гибель сразу после введения (в группах 5 мл/кг МНЧ с оболочкой из полилактида (МНЧ-*Pld*) и 10 мл/кг МНЧ с оболочкой из полисахарида (МНЧ-*Psd*)), в группах МНЧ с оболочкой из альбумина (МНЧ-*Alb*) гибели не наблюдалось. *Полулетальная доза (LD₅₀)* составила: у МНЧ-*Pld* – $4,6 \pm 1,1 \text{ мл/кг}$, у МНЧ-*Psd* – $7,9 \pm 1,4 \text{ мл/кг}$, у МНЧ-*Alb* - более 10 мл/кг. Масса тела животных после введения МНЧ с разным покрытием на 3-и и 6-е сутки не изменялась. По окончании наблюдения на 9-й день гематологические показатели опытных и контрольной групп не различались между собой, не обнаружено также различий между опытными группами.

При вскрытии животных через 9 дней после введения МНЧ обнаружены патологические изменения в печени и легких. В группе МНЧ-*Pld*, в дозе 5 мл/кг, отмечено венозное полнокровие печени у одного животного из двух, у двух животных – патологические изменения в легких, кровоизлияния. В других органах значимых макроскопических изменений не обнаружено.

Для гистологического анализа были взяты препараты ткани печени и легких самцов крыс после введения магнитных наночастиц с разным покрытием (МНЧ-*Psd*, МНЧ-*Pld* и МНЧ-*Alb*) в дозе 5 мл/кг. Эти три группы были выбраны на основании того, что животные этих групп дожили до некропии в количестве, достаточном для сравнения патоморфологических изменений, вызванных каждым из видов магнитных наночастиц, получив при этом максимальную дозу (объем) тестируемых веществ.

У животных после введения МНЧ-*Psd* в легких изменений патологического характера не выявлено. В печени (рис. 2) наблюдалась мозаичная картина неспецифических реактивных изменений негнойного подострого характера от дистрофических изменений до асептического некроза, грубые нарушения балочного строения печеночной дольки: отсутствие линейности, выраженный отек гепатоцитов, появление двуядерных клеток. Пространство синусоидов резко сужено за счет набухших гепатоцитов. В синусоидах отчетливое повышение клеток Купфера (пролиферация пула). Диффузно чаще в периваскулярных участках в зоне центральных вен расположены единичные очаги круглоклеточной инфильтрации с поврежденными эпителиальными клетками. Очаги по возрасту соответствуют молодым гранулемам. Участки асептических некрозов чаще встречались в субкапсулярных зонах. Признаков апоптоза гепатоцитов, присутствия клеток, депонирующих железосодержащие гранулы (гемосидерофагоподобных клеток) не обнаружено. Полнокровие сосудов представлено в разной степени – от минимальной до выраженной.

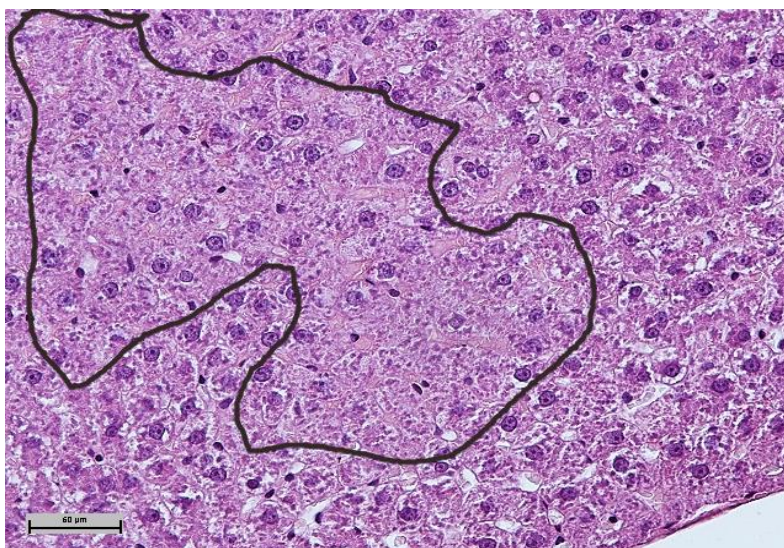


Рис. 2. Ткань печени животного после введения магнитных наночастиц с оболочкой из полисахарида. Асептический некроз гепатоцитов в субкапсулярной зоне (образец 18-2). Ув. 200.
Окр.: гематоксилин-эозин

Введение МНЧ-*Pld* не вызывало грубых изменений респираторного отдела легкого. Наблюдалась умеренная степень реакции альвеолярных и/или интерстициальных макрофагов, фиксирующих гранулы коричневого цвета (по типу гемосидерофагов), единичные, диффузно располагающиеся истинные макрофагальные гранулемы в интерстиции респираторных участков паренхимы, умеренное полнокровие сосудов. В печени у животных после введения МНЧ-*Pld* наблюдались неспецифические реактивные изменения, негнойного подострого характера без признаков некроза. Нарушение балочного строения печеночной дольки умеренной степени, визуально отмечалось повышение численности клеток Купфера (пролиферация пула) в синусоидах. В синусоидах наблюдалось значительное количество крупных клеток с включением гранул коричневого цвета, сходными с гемосидерином (специфической окраски на гемосидерин не проводили), местами располагающиеся по 2-3 клетки. Обнаружены единичные очаги круглоклеточной инфильтрации (по типу молодых гранул), чаще расположенных в периваскулярных зонах. В ряде инфильтратов встречались макрофагальные клетки, содержащие коричневые гранулярные включения в цитоплазме. Признаков асептического некроза ткани, апоптоза гепатоцитов, наличия сидерофагов не выявлено. Сосуды с неравномерным полнокровием разной степени от минимальной до выраженной.

В ткани печени животных, получавших МНЧ-*Alb*, грубых изменений не наблюдалось. Введение МНЧ-*Alb* приводило к инфильтративной реакции в ткани легкого (рис. 3). В интерстиции часто встречались различных размеров истинные гранулемы инородных тел, местами сливающиеся друг с другом,

представленные макрофагальными элементами: клетки, фиксирующие коричневые, железосодержащие гранулы (по типу гемосидерофагов), а также молодые клетки Пирогова-Ланганса. Гранулемные инфильтраты формируются вокруг просветов сосудов, эмболизированных коричневым (железосодержащим) преципитатом. Выраженное венозное полнокровие сосудов. Диффузного утолщения альвеолярных перегородок не обнаружено. Висцеральная плевра не изменена.

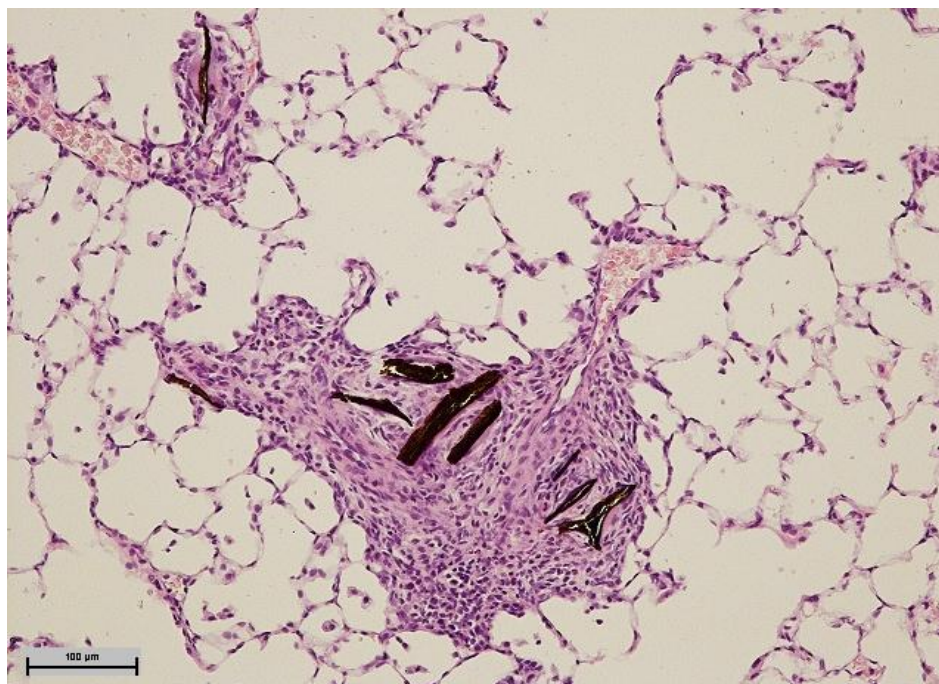


Рис. 3. Ткань респираторного отдела легкого животного после введения магнитных наночастиц с оболочкой из альбумина. Истинные гранулемы вокруг участков эмболизированных сосудов (образец 17-2). Ув. 100. Окр.: гематоксилин-эозин

Показано, что при внутривенном введении железосодержащие наночастицы взаимодействуют с белками свертывающей системы и циркулирующими в крови фагоцитирующими клетками, прежде всего, с макрофагами, а при попадании с током крови в органы накапливаются преимущественно в печени, селезенке и в небольшом количестве в легких [3]. Частицы, имеющие малые размеры (менее 15 нм), выводятся из организма преимущественно через почки, среднего (15-180 нм) захватываются купферовскими клетками печени и могут накапливаться в межклеточном пространстве, а более крупные частицы попадают в краевые зоны и красную пульпу селезенки, где секвестрируются селезеночными макрофагами [3]. Вероятно, гибель животных сразу после введения МНЧ или в первые минуты после введения связана с нарушением гемодинамики за счет активации свертывающей системы, что может приводить к образованию множественных тромбов. При гистологическом исследовании печени и легких выявлены признаки незначительной гепато- и пульмонотоксичности. Изучаемые магнитные наночастицы можно расположить следующим образом: по степени гепатотоксичности (выраженности реактивных изменений в печени) МНЧ-*Psd* > МНЧ-*Pld* >> МНЧ-*Alb*, по степени пульмотоксичности (выраженности гранулемообразования) МНЧ-*Alb* >> МНЧ-*Pld* > МНЧ-*Psd*. Обращает внимание, что образцы, проявляющие наибольшую гепатотоксичность (МНЧ-*Psd*), вызывают наименьшие изменения в ткани легкого. В свою очередь образцы, демонстрирующие наибольшие изменения в легочной ткани (МНЧ-*Alb*), вызывают наименьшие реактивные изменения в ткани печени. Эта реципрокность изменений должна быть принята во внимание при дальнейших работах по совершенствованию таргетности дисперсных транспортных систем в отношении печени и легкого как органов-мишеней.

Учитывая исходно одинаковые размеры магнитных наночастиц, полученные различия в органотоксичности можно связывать с характером покрытия, которое определило преимущественный характер органного биораспределения. Покрытие альбумином приводило к максимальной органотропности частиц к паренхиме легкого, как органа, капиллярное русло которого первым контактировало с внутривенно вводимой суспензией. Преимущественное биораспределение в капиллярной системе легкого привело к сокращению доступа МНЧ-*Alb* к другим органам, находящимся в большом круге кровообращения. Напротив, покрытие из полисахарида обеспечивает относительно свободное прохождение суспензии через капиллярное русло легких и соответственно равномерное биораспределение в органах большого круга

кровообращения. В этом случае неспецифические реактивные изменения в ткани печени отвечают биораспределению в печени, как в органе выделительной системы, и развиваются по механизму острого токсического гепатита.

Выводы:

1. Использованный метод получения магнитных наночастиц позволил получить частицы размером с высоким содержанием магнетита размером 10-20 нм, кубической формы с удельным магнитным моментом насыщения не менее $36,9 \text{ A}\cdot\text{m}^2/\text{кг}$ и коэрцитивной силой не более 30 Э.

2. Материал покрытия магнитных наночастиц влияет на их токсические свойства, LD_{50} при внутривенном введении крысам самцам составила: для частиц с оболочкой из полилактида 4,6 мл/кг, для частиц с оболочкой из полисахарида 7,9 мл/кг и для частиц с оболочкой из альбумина более 10 мл/кг.

3. Магнитные наночастицы с оболочкой из полисахарида и полилактида обладают слабой гепатотоксичностью, магнитные наночастицы с оболочкой из альбумина – пульмонотоксичностью.

Литература

1. Гареев К.Г., Пугач В.С., Евреинова Н.В. Синтез наноматериалов с флуоресцентной меткой для медицинского назначения // Биотехносфера. 2017. № 3. С. 76–81.
2. Королев Д.В., Шульмейстер Г.А., Романова Т.Н., Постнов В.Н. Исследование эффективности различных органических растворителей при синтезе аminosпейсера на магнитных наночастицах // Биотехносфера. 2018. № 2. С. 40–44.
3. Arami H., Khandhar A., Liggitt D., Krishnan K.M. In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles // Chem Soc Rev. 2015. V. 44. P. 8576–8607.
4. Chang D., Lim M., Goos J.A.C.M. Biologically targeted magnetic hyperthermia: potential and limitations // Front Pharmacol. 2018. V. 9. P. 831. DOI: 10.3389/fphar.2018.00831.
5. Coey J.M.D. Magnetism and Magnetic Materials. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. 617 p.
6. Durymanov M.O., Rosenkranz A.A., Sobolev A.S. Current approaches for improving intratumoral accumulation and distribution of nanomedicines // Theranostics. 2015. V. 5. P. 1007–1020. DOI: 10.7150/thno.11742.
7. Estelrich J., Busquets M.A. Iron oxide nanoparticles in photothermal therapy // Molecules. 2018. V. 23. P. E1567. DOI: 10.3390/molecules23071567.
8. Gareev K.G., Kharitonov P.V., Ryzhov V.A., Ionin S.A. Microstructure and magnetic state of $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2$ colloidal particles // J Magnetics. 2015. V.20. P. 221–228. DOI: 10.4283/JMAG.2015.20.3.221.
9. Lyer S., Singh R., Tietze R., Alexiou C. Magnetic nanoparticles for magnetic drug targeting // Biomed Tech (Berl). 2015. V. 60. P. 465–475. DOI: 10.1515/bmt-2015-0049.
10. Myung J.H., Tam K.A., Park S.J. Recent advances in nanotechnology-based detection and separation of circulating tumor cells // Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2016. V.8. P. 223–239. DOI: 10.1002/wnan.1360.
11. Pinel S., Thomas N., Boura C., Barberi-Heyob M. Approaches to physical stimulation of metallic nanoparticles for glioblastoma treatment // Adv Drug Deliv Rev. 2019. V. 138. P. 344–357. DOI: 10.1016/j.addr.2018.10.013.
12. Spirou S.V., Basini M., Lascialfari A. Magnetic hyperthermia and radiation therapy: radiobiological principles and current practice // Nanomaterials (Basel). 2018. V. 8. P. E401. DOI: 10.3390/nano8060401.
13. Tietze R., Zaloga J., Unterweger H. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy // Biochem Biophys Res Commun. 2015. V. 468. P. 463–470. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.022.
14. Ungureanu B.S., Teodorescu C.M., Săftoiu A. Magnetic nanoparticles for hepatocellular carcinoma diagnosis and therapy // J Gastrointest Liver Dis. 2016. V. 25. P. 375–383. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.253.nan.
15. Zorin V.N., Naumisheva E.B., Postnov V.N. Magnetic nanoparticles for medical application with a coating deposited with various methods // J Physics Conference Series. 2018. V. 1124. P. 031009. DOI: 10.1088/1742-6596/1124/3/031009.

References

1. Gareev KG, Pugach VS, Evreinova NV. Sintez nanomaterialov s fluorescentnoj metkoj dlja medicinskogo naznachenija [Synthesis of nanomaterials with a fluorescent label for medical use]. Biotechnosfera. 2017;3:76-81. Russian.
2. Korolev DV, Shul'mejster GA, Romanova TN, Postnov VN. Issledovanie jeffektivnosti razlichnyh organicheskikh rastvoritelej pri sinteze aminospejsera na magnitnyh nanochasticah [Investigation of the effective-

ness of various organic solvents in the synthesis of an amino spacer on magnetic nanoparticles]. *Biotechnosfera*. 2018;2:40-4. Russian.

3. Arami H, Khandhar A, Liggitt D, Krishnan KM. In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles. *Chem Soc Rev*. 2015;44:8576-607.
4. Chang D, Lim M, Goos JACM. Biologically targeted magnetic hyperthermia: potential and limitations. *Front Pharmacol*. 2018;9:831. DOI: 10.3389/fphar.2018.00831.
5. Coey JMD. *Magnetism and Magnetic Materials*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
6. Durymanov MO, Rosenkranz AA, Sobolev AS. Current approaches for improving intratumoral accumulation and distribution of nanomedicines. *Theranostics*. 2015;5:1007-20. DOI: 10.7150/thno.11742.
7. Estelrich J, Busquets MA. Iron oxide nanoparticles in photothermal therapy. *Molecules*. 2018;23:E1567. DOI: 10.3390/molecules23071567.
8. Gareev KG, Kharitonskii PV, Ryzhov VA, Ionin SA. Microstructure and magnetic state of Fe₃O₄-SiO₂ colloidal particles. *J Magnetics*. 2015;20:221-8. DOI: 10.4283/JMAG.2015.20.3.221.
9. Lyer S, Singh R, Tietze R, Alexiou C. Magnetic nanoparticles for magnetic drug targeting. *Bio-med Tech (Berl)*. 2015;60:465-75. DOI: 10.1515/bmt-2015-0049.
10. Myung JH, Tam KA, Park SJ. Recent advances in nanotechnology-based detection and separation of circulating tumor cells. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2016;8:223-39. DOI: 10.1002/wnan.1360.
11. Pinel S, Thomas N, Boura C, Barberi-Heyob M. Approaches to physical stimulation of metallic nanoparticles for glioblastoma treatment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;138:344-57. DOI: 10.1016/j.addr.2018.10.013.
12. Spiro SV, Basini M, Lascialfari A. Magnetic hyperthermia and radiation therapy: radiobiological principles and current practice. *Nanomaterials (Basel)*. 2018;8:E401. DOI: 10.3390/nano8060401.
13. Tietze R, Zaloga J, Unterweger H. Magnetic nanoparticle-based drug delivery for cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;468:463-70. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.022.
14. Ungureanu BS, Teodorescu CM, Săftoiu A. Magnetic nanoparticles for hepatocellular carcinoma diagnosis and therapy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25:375-83. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.253.nan.
15. Zorin VN, Naumisheva EB, Postnov VN. Magnetic nanoparticles for medical application with a coating deposited with various methods. *J Physics Conference Series*. 2018;1124:031009. DOI: 10.1088/1742-6596/1124/3/031009.

Библиографическая ссылка:

Торопова Я.Г., Бельский Ю.П., Бельская Н.В., Королев Д.В., Зелинская И.А., Егорова Н.М., Мухаметдинова Д.В., Журавский С.Г. Получение и характеристика магнитных наночастиц с оболочкой из полилактида, полисахарида и альбумина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-4.pdf> (дата обращения: 04.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-4*

Bibliographic reference:

Toropova YAG, Belskiy YP, Belskaia NV, Korolev DV, Zelinskaia IA, Egorova NM, Mukhametdinova DV, Zhuravskii SG. Poluchenie i harakteristika magnitnyh nanochastic s obolochkoj iz polilaktida, polisaharida i al'bumina [Preparation and characterization of magnetic nanoparticles coated with polylactide, polysaccharide and albumin]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jun 04];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

АБСОРБЦИОННАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ТОЛУОЛЬНОГО ЭЛЮАТА
ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ЗЕЛЁНЫХ ГРЕЦКИХ ОРЕХОВ+ЛИСТЬЯ
(*JUGLANS REGIA L.*, СЕМЕЙСТВО ОРЕХОВЫЕ *JUGLANDACEAE*)
(Сообщение II)

Г.Т. СУХИХ^{***}, Ф.С. ДАТИЕВА^{****}, В.В. ПЛАТОНОВ^{**}, М.В. ВОЛОЧАЕВА^{***}, В.А. ДУНАЕВ^{*}

^{*} Медицинский институт, Тульский государственный университет,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

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

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

^{****} ИМБИ Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования – выполнить детальное исследование особенностей химического состава толуольного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья с привлечением хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентного спектрального анализа, идентифицировать качественный состав и количественное содержание соединений, определяющих состав элюата; расширить набор соединений и провести сравнение их структуры, с известными в научной литературе, относительно грецкого ореха+листья. **Материалы и методы исследования.** Исходным сырьем являются зелёные грецкие орехи и их листья, собранные до 24 июня. Зелёные грецкие орехи и листья пропускают через мясорубку, помещают в стеклянную посуду, смешивают с этанолом, последнюю помещают в темное прохладное место на 12 месяцев, при этом периодически встряхивают, получая экстракт, который в конце экстракции отфильтровывают и изучают химический состав хромато-масс-спектрометрией, ИК-Фурье спектрометрией, рентгено-флуоресцентной спектроскопией. В статье приведены **результаты исследования** особенности химического состава толуольного элюата продукта колоночной абсорбционной жидкостной хроматографии этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья методами хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентной спектроскопии. В составе элюата идентифицировано и определено количественное содержание 153 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава элюата, установлено наличие *Fe, Co, Mo, Cu, Ni, Zn, Cl, Br, F*, входящими в состав органических соединений (карбоновые кислоты, сложные эфиры, спирты, углеводороды). Как и в случае н-гексанового элюата этанольного экстракта, характерной особенностью толуольного элюата является значительное содержание в нем эфиров фталевой кислоты, составляющее 46,19 (масс. % от элюата), также углеводородов, основу которых составляют н-алканы, алкены, изоалканы – 26,25 (масс. % от элюата); незначительное содержание аренов и циклоалканов – 1,96 и 0,85 (масс. % от элюата), причём первые представлены алкилпроизводными бензола. На долю стероидов, производных аминов, амидов, тиазолов, бензотиазолов, бензхинолинов приходится 2,66 (масс. % от элюата); карбоновых кислот, спиртов, альдегидов, кетонов – 4,32; 3,86; 0,94; 0,23 (масс. % от элюата), соответственно. **Заключение.** Фармакологическое действие толуольного элюата определяется спектром различных карбоновых кислот и спиртов, образующихся при гидролитическом и биохимическом расщеплении сложных эфиров, свободных спиртов, углеводородов, особенно, замещенных хлором, бромом, фтором, стероидов (*Friedelan-3-one, Stigmast-4-en-3-one, β -Sitosterol, acetat, γ -Tocopherol, 17 α , 21 β -28,30-Bisnorhopan, Piracetam*), азот- и серосодержащих структур (*Nornicotin, Benzothiazol, 2-(methylthiol), 1-Naphalenamin, N-phenyl, Hydroxylamin, O-decyl, Pentamethylbenzenesulphonamid* и др.). В качестве катализаторов процессов перэтерификация сложных эфиров, синтеза различных гормонов, идентификации антиоксидантной системы будут выступать различные микроэлементы, обнаруженные в элюате.

Ключевые слова: листья грецких орехов, толуольный элюат, спектрометрия, рентгено-флуоресцентный спектральный анализ.

ABSORPTION LIQUID CHROMATOGRAPHY OF TOLUENE ELUTE ETHANOL GREEN
WALNUT EXTRACT + LEAVES (JUGLANS REGIA L., JUGLANDACEAE NUT FAMILY)
(Report II)

G.T. SUKHIKH^{***}, F.S. DATIEVA^{****}, V.V. PLATONOV^{**}, M.V. VOLOCHAEVA^{***}, V.A. DUNAEV^{*}

^{*} Medical Institute, Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

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

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

^{****} IMBI "Vladikavkaz Scientific Center RAS",

Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. *The research purpose* was to carry out a detailed study of the features of the chemical composition of the toluene eluate of the ethanol extract of green walnuts + leaves using gas chromatography-mass spectrometry and X-ray fluorescence spectral analyzes, to identify the qualitative composition and quantitative content of compounds that determine the composition of the eluate; to expand the set of compounds and to compare their structure with those known in the scientific literature regarding walnut + leaves. **Materials and research methods.** The raw material is green walnuts and their leaves, harvested before 24 June. Green walnuts and leaves are passed through a meat grinder, placed in a glass dish, mixed with ethanol, which is placed in a dark, cool place for 12 months. In this case, it is necessary to periodically shake, obtaining an extract, which is filtered off at the end of the extraction. Its chemical composition is studied by chromatography-mass spectrometry, FT-IR spectrometry, X-ray fluorescence spectroscopy. The article presents *the results of the study* of the peculiarities of the chemical composition of the toluene eluate of the product of column absorption liquid chromatography of the ethanol extract of green walnuts + leaves by the methods of chromatography-mass spectrometry and X-ray fluorescence spectroscopy. In the composition of the eluate, 153 individual compounds were identified and quantified, for which mass spectra and structural formulas were obtained. The structure-group composition of the eluate was calculated, the presence of Fe, Co, Mo, Cu, Ni, Zn, Cl, Br, F, which are part of organic compounds (carboxylic acids, esters, alcohols, hydrocarbons). As in the case of the n-hexane eluate of the ethanol extract, a characteristic feature of the toluene eluate is the significant content of phthalic acid esters in it, amounting to 46.19 (wt% of the eluate), as well as hydrocarbons based on n-alkanes, alkenes, isoalkanes - 26.25 (wt% of the eluate); insignificant content of arenes and cycloalkanes - 1.96 and 0.85 (wt. % of the eluate), the former being represented by alkyl derivatives of benzene. The share of sterols, derivatives of amines, amides, thiazoles, benzthiazoles, benzquinolines is 2.66 (wt.% Of the eluate); carboxylic acids, alcohols, aldehydes, ketones - 4.32; 3.86; 0.94; 0.23 (wt.% Of the eluate), respectively. **Conclusions.** The pharmacological action of the toluene eluate is determined by the spectrum of various carboxylic acids and alcohols formed during the hydrolytic and biochemical cleavage of esters, free alcohols, hydrocarbons, especially those substituted with chlorine, bromine, fluorine, sterols (*Friedelan-3-one, Stigmast-4-en-3-one, β -Sitosterol, acetat, γ -Tocopherol, 17 α , 21 β -28,30-Bisnorhopan, Piracetam*), nitrogen and sulfur-containing structures (*Nornicotin, Benzothiazol, 2-(methylthiol), 1-Naphalenamin, N-phenyl, Hydroxylamin, O-decyl, Pentamethyl-benzenesulphonamid* and others). Various trace elements found in the eluate will act as catalysts for ester transesterification, synthesis of various hormones, and identification of the antioxidant system.

Keywords: walnut leaves, toluene eluate, spectrometry, X-ray fluorescence spectral analysis.

Цель исследования – выполнить детальное исследование особенностей химического состава толуольного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья с привлечением хромато-масс-спектрометрии и рентгено-флуоресцентного спектрального анализов, идентифицировать качественный состав и количественное содержание соединений, определяющих состав элюата; расширить набор соединений и провести сравнение их структуры, с известными в научной литературе, относительно грецкого ореха+листьев. На основе всего комплекса сведений предположить направления фармакологического действия изученного препарата. Подробная характеристика исходного сырья, его химический состав, фармакологическое действие, методика получения этанольного экстракта и его колоночная абсорбционная жидкостная хроматография, условия хромато-масс-спектрометрии приведены в [1].

Материалы и методы исследования. Исходным сырьем являются зелёные грецкие орехи и их листья, собранные до 24 июня. Согласно литературным данным данное сырье имеет следующие показатели химического состава и фармакологического действия [2, 4-6, 8, 9].

Зелёные грецкие орехи и листья пропускают через мясорубку, помещают в стеклянную посуду, смешивают с этанолом с массовой долей 95%, последнюю помещают в темное прохладное место на 12 месяцев, при этом периодически встряхивают, получая этанольный экстракт, который в конце экс-

тракции отфильтровывают и изучают химический состав хромато-масс-спектрометрией, ИК-Фурье спектрометрией, рентгено-флуоресцентной спектроскопией.

Перечисленные методы анализа указали на весьма сложный химический состав этанольного экстракта, в котором было идентифицировано 153 индивидуальных соединений.

В настоящем сообщении приведены результаты изучения особенностей химического состава толуольного элюата. Условия хромато-масс-спектрометрии следующие: хромато-масс-спектрометрия осуществлялась с использованием газового хроматографа GC-2010, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11 [7].

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма толуольного элюата этанольного экстракта приведена на рис. 1.

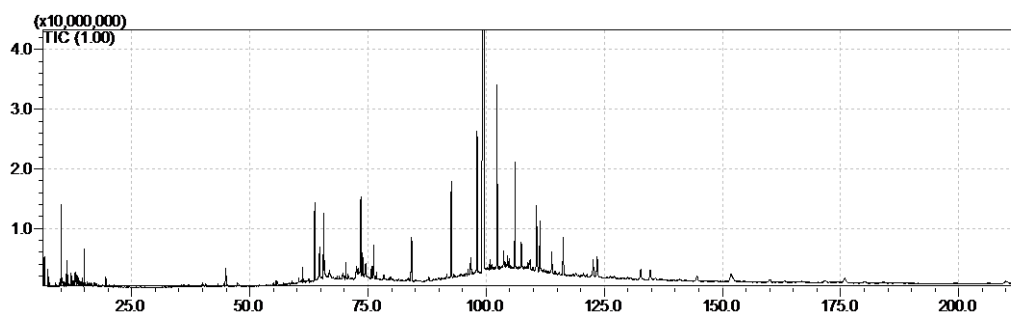


Рис. 1. Хроматограмма

Перечень идентифицированных соединений толуольного элюата, их количественное содержание даны в табл.1, результаты которой были использованы для расчета структурно-группового состава элюата.

Таблица 1

Список соединений

1	6.539	0,38	<i>Benzene, 1,3-dimethyl-</i>
2	6.580	0,24	<i>o-Xylene</i>
3	7.352	0,25	<i>p-Xylene</i>
4	7.599	0,05	<i>Octane, 2,5,6-trimethyl-</i>
5	7.902	0,01	<i>Cyclohexane, 1-ethyl-2-methyl-, cis-</i>
6	8.361	0,01	<i>3-Octyne, 2-methyl-</i>
7	8.497	0,02	<i>Benzene, (1-methylethyl)-</i>
8	8.873	0,07	<i>Octane, 2,3,7-trimethyl-</i>
9	9.079	0,03	<i>Octane, 2,3-dimethyl-</i>
10	9.649	0,04	<i>Benzene, propyl-</i>
11	9.815	0,03	<i>Cyclopentane, 1-butyl-2-ethyl-</i>
12	9.946	0,12	<i>Benzene, 1-ethyl-3-methyl-</i>
13	10.102	1,52	<i>Benzoylformic acid</i>
14	10.309	0,13	<i>Benzene, 1,2,4-trimethyl-</i>
15	10.605	0,06	<i>Benzene, 1-ethyl-2-methyl-</i>
16	10.809	0,07	<i>Cyclopentane, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethyl)-</i>
17	11.060	0,03	<i>Bicyclo[2.2.1]heptan-2-one, 7,7-dimethyl-</i>
18	11.224	0,2	<i>Benzene, 1,2,3-trimethyl-</i>
19	11.427	0,31	<i>Oxalic acid, isobutyl nonyl ester</i>
20	11.765	0,05	<i>Ethane, 1-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy-2-phenyl-</i>
21	12.226	0,19	<i>Heptane, 5-ethyl-2-methyl-</i>
22	12.360	0,03	<i>9-Thiabicyclo(3.3.1)nonane, 9,9-dioxide</i>
23	12.615	0,06	<i>Vinylcyclohexyl ether</i>
24	12.727	0,09	<i>Acetic acid, trichloro-, nonyl ester</i>
25	12.818	0,02	<i>Nonane, 1-iodo-</i>
26	13.077	0,4	<i>Benzyl alcohol</i>

27	13.307	0,21	<i>Benzene, 1-methyl-3-propyl-</i>
28	13.489	0,15	<i>Benzene, (3,3-dimethylbutyl)-</i>
29	13.554	0,12	<i>Cyclohexane, 1-methyl-3-(1-methylethenyl)-, cis-</i>
30	13.611	0,06	<i>Oxalic acid, 2-ethylhexyl hexyl ester</i>
31	13.800	0,15	<i>3-tert-Butyl-5-chloro-2-hydroxybenzophenone</i>
32	13.993	0,06	<i>Decane, 3-methyl-</i>
33	14.197	0,07	<i>Benzene, 1-ethyl-2,3-dimethyl-</i>
34	14.306	0,02	<i>Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-</i>
35	14.517	0,12	<i>2,4,4,6-Tetramethyl-6-phenyl-2-heptene</i>
36	14.683	0,03	<i>Cyclooctanemethanol</i>
37	15.050	0,48	<i>Decane, 2,6,7-trimethyl-</i>
38	15.581	0,06	<i>3-Octyne, 2,2,7-trimethyl-</i>
39	15.829	0,07	<i>Benzene, 1,2,4,5-tetramethyl-</i>
40	16.010	0,05	<i>4-Methyldocosane</i>
41	16.185	0,05	<i>Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethylidene)-</i>
42	16.397	0,06	<i>Cyclopentane, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-</i>
43	17.159	0,08	<i>Hexanoyl chloride, 2-ethyl-</i>
44	17.278	0,02	<i>1,2,4-Trioxolane</i>
45	17.426	0,07	<i>Dodecane, 1-chloro-</i>
46	17.664	0,07	<i>Pentadecane</i>
47	17.959	0,05	<i>Hydroxylamine, O-decyl-</i>
48	18.161	0,03	<i>Nornicotine</i>
49	18.488	0,03	<i>Tetradecanal</i>
50	19.325	0,02	<i>Pentamethylbenzenesulphonamide</i>
51	20.271	0,04	<i>Decane, 2,6,7-trimethyl-</i>
52	20.682	0,02	<i>3-Trifluoroacetoxytridecane</i>
53	21.379	0,11	<i>Benzothiazole</i>
54	21.982	0,01	<i>Vinylcyclohexyl ether</i>
55	25.877	0,01	<i>Eicosanoic acid</i>
56	26.840	0,03	<i>Tridecane</i>
57	27.850	0,01	<i>1-Octanol, 2-butyl-</i>
58	32.192	0,02	<i>Tetradecane, 1-chloro-</i>
59	33.753	0,02	<i>Piracetam</i>
60	34.406	0,02	<i>1,3-Dioxane-5-methanol, 4,5-dimethyl-</i>
61	35.232	0,03	<i>4-Chlorobutyric acid, pentadecyl ester</i>
62	36.024	0,04	<i>Heptadecane, 2,6-dimethyl-</i>
63	36.447	0,03	<i>1,3-Dioxolane, 4-[[2-methoxy-4-octadecenyl]oxy]methyl]-2,2-dimethyl-</i>
64	36.959	0,04	<i>Propanol, [(butoxymethylethoxy)methylethoxy]-</i>
65	37.228	0,05	<i>2-Propanol, 1-(isooctyloxy)-2-methyl-</i>
66	37.711	0,03	<i>11-Methyldodecanol</i>
67	38.161	0,02	<i>Cyclopentane, (4-octyldodecyl)-</i>
68	40.009	0,14	<i>1,3,5-Cycloheptatriene-1-carboxamide, 7-methyl-</i>
69	40.193	0,05	<i>Cyclotetradecane</i>
70	40.597	0,05	<i>Pentadecane, 7-methyl-</i>
71	40.775	0,06	<i>Benzothiazole, 2-(methylthio)-</i>
72	41.991	0,03	<i>Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-</i>
73	43.302	0,09	<i>Tributyl phosphate</i>
74	43.625	0,03	<i>Cyclopentaneacetic acid, 3-oxo-2-pentyl-, methyl ester</i>
75	44.466	0,08	<i>2-Hydroxy-1,1,10-trimethyl-6,9-epidioxydecalin</i>
76	44.892	1,04	<i>2-Ethyl-4-chromanol, (cis)-</i>
77	47.358	0,13	<i>Undecane, 1-bromo-</i>
78	47.886	0,04	<i>Benzoic acid, 2-ethylhexyl ester</i>
79	54.429	0,03	<i>(+)-4a,7,7a,8,9,10,11a-Octahydro-3,3,7,10,11-pentamethyl-6-oxo-1,2,4-trioxino[6.5-j]-2-benzopyran</i>

80	55.005	0,07	<i>2-Trifluoroacetoxypentadecane</i>
81	55.465	0,13	<i>Heptacosane</i>
82	58.293	0,05	<i>2,5-di-tert-Butyl-1,4-benzoquinone</i>
83	58.880	0,08	<i>Phthalic acid, decyl isobutyl ester</i>
84	60.340	0,11	<i>3-Octadecene, (E)-</i>
85	61.235	0,41	<i>n-Tetradecyltrichlorosilane</i>
86	61.448	0,02	<i>2-Dodecen-1-yl(-)succinic anhydride</i>
87	62.496	0,09	<i>Triacontanoic acid, methyl ester</i>
88	63.734	2,27	<i>Dibutyl phthalate</i>
89	64.810	1,43	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
90	65.590	1,77	<i>Hexadecanoic acid, ethyl ester</i>
91	65.845	0,46	<i>Heptadecane, 2,6,10,15-tetramethyl-</i>
92	66.855	0,34	<i>Cyclic octaatomic sulfur</i>
93	67.104	0,1	<i>10,18-Bisnorabieta-8,11,13-triene</i>
94	68.886	0,13	<i>2-methylhexacosane</i>
95	69.655	0,24	<i>1-Hexadecanol</i>
96	70.324	0,51	<i>Octacosane</i>
97	70.771	0,21	<i>Phytol</i>
98	70.957	0,07	<i>Oxalic acid, 3,5-difluorophenyl tetradecyl ester</i>
99	71.704	0,07	<i>Methyl 14-methyl-eicosanoate</i>
100	72.550	0,79	<i>1,E-11,Z-13-Octadecatriene</i>
101	72.898	0,73	<i>7-Tetradecenal, (Z)-</i>
102	73.495	3,19	<i>Methyl 9-cis,11-trans-octadecadienoate</i>
103	73.812	1,36	<i>9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)-</i>
104	74.497	0,79	<i>Octadecanoic acid, 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl ester</i>
105	75.779	0,53	<i>Ethyl 14-methyl-hexadecanoate</i>
106	76.188	1,42	<i>Eicosane, 7-hexyl-</i>
107	76.805	0,24	<i>Heptadecyl acetate</i>
108	78.356	0,24	<i>1-Naphthalenamine, N-phenyl-</i>
109	79.406	0,08	<i>Phthalic acid, hex-3-yl propyl ester</i>
110	79.802	0,23	<i>Tributyl acetylcitrate</i>
111	83.603	0,18	<i>2,4-Heptadienal, 2,4-dimethyl-</i>
112	84.230	2,48	<i>Hexacosane</i>
113	90.569	0,08	<i>Tetrapentacontane, 1,54-dibromo-</i>
114	91.660	0,16	<i>Hexanedioic acid, mono(2-ethylhexyl)ester</i>
115	93.194	0,09	<i>Heptacosyl acetate</i>
116	96.188	0,24	<i>Nonacosane</i>
117	99.529	40,73	<i>Di-n-octyl phthalate</i>
118	100.557	0,35	<i>Methoxyacetic acid, 4-hexadecyl ester</i>
119	100.785	0,93	<i>Heneicosane</i>
120	101.159	0,54	<i>Eicosane</i>
121	101.431	0,46	<i>Cyclopentane, undecyl-</i>
122	102.322	6,6	<i>2-methyloctacosane</i>
123	103.696	0,38	<i>3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene</i>
124	104.335	0,43	<i>Nonadecane, 2,3-dimethyl-</i>
125	104.571	1,03	<i>Tetracontane</i>
126	104.947	1,4	<i>Pentatriacontane</i>
127	105.357	0,46	<i>1-Eicosanol</i>
128	108.806	0,7	<i>Hexatriacontane</i>
129	109.281	1,47	<i>Tetrapentacontane</i>
130	109.877	0,83	<i>Behenic alcohol</i>
131	110.681	4,32	<i>Pentadecane, 8-hexyl-</i>
132	111.386	3,03	<i>Didecan-2-yl phthalate</i>
133	114.601	0,29	<i>Octadecane, 3-methyl-</i>

134	115.485	0,28	<i>Octacosanol</i>
135	119.009	0,14	<i>Glycerol tricaprilate</i>
136	120.567	0,26	<i>2-methyltetracosane</i>
137	121.316	0,23	<i>Octadecane, 1-chloro-</i>
138	122.612	1,22	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
139	126.281	0,1	<i>.gamma.-Tocopherol</i>
140	127.072	0,14	<i>.beta.-Sitosterol acetate</i>
141	130.519	0,14	<i>17.alfa.,21.beta.-28,30-Bisnorhopane</i>
142	131.623	0,03	<i>17-Pentatriacontene</i>
143	134.708	0,8	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
144	135.880	0,15	<i>Glycerol tricaprilate</i>
145	139.783	0,1	<i>Sulfurous acid, 2-propyl tetradecyl ester</i>
146	140.880	0,25	<i>5-(7a-Isopropenyl-4,5-dimethyl-octahydroinden-4-yl)-3-methyl-pent-2-en-1-ol</i>
147	163.227	0,18	<i>Cycloartanol</i>
148	166.761	0,06	<i>9-Hexadecenoic acid, eicosyl ester, (Z)-</i>
149	171.840	0,21	<i>Stigmast-4-en-3-one</i>
150	184.195	0,37	<i>Friedelan-3-one</i>
151	199.553	0,2	<i>Triacontyl acetate</i>
152	206.179	0,24	<i>Tetratetracontane</i>
153	209.868	0,72	<i>Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane</i>

Распределение групп соединений следующие (масс. % от элюата): эфиры фталевой кислоты – 46,19; прочие эфиры – 9,04, углеводороды, в том числе: арены – 1,96; n-алканы и алкены – 11,18; изоалканы и алкены – 15,07; циклоалканы – 0,85; карбоновые кислоты – 4,32; спирты – 3,86; альдегиды – 0,94; кетоны – 0,23; стеринны – 1,57; фосфаты, амины, амиды, тиазолы, бензтиазолы, бензохиноны – 1,09, соответственно.

Основу эфиров фталевой кислоты составляет (масс. % от элюата) – *Di-n-octyl phthalate* – 40,73, в образовании эфиров также участвуют – *9-Hexadecenoic, Sulfurous, Octadecanoic, Hexadecanoic, Triacontanoic, 2-Trifluoroacetic, Benzoic, Oxalic acid* и другие. Кислотные и спиртовые фрагменты отдельных эфиров защищены фтором (*2-Trifluoroacetoxypentadecan, Oxalic acid, 3,5-difluorophenyl tetradecyl ester*).

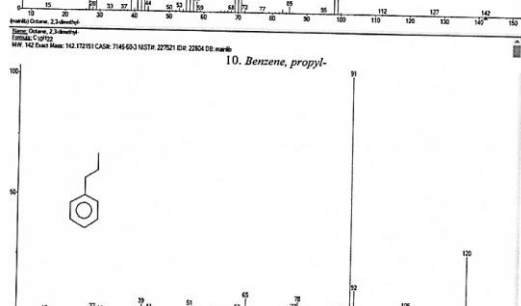
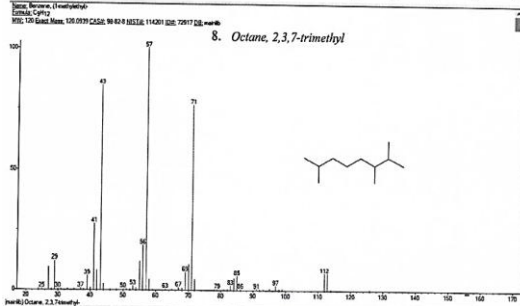
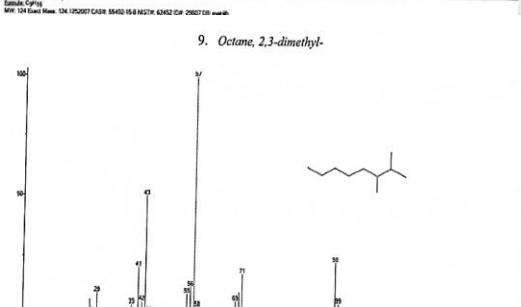
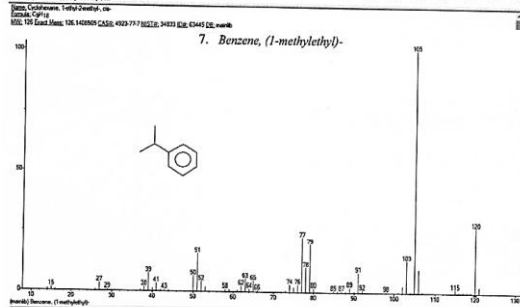
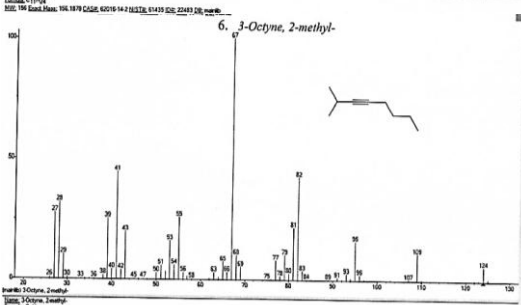
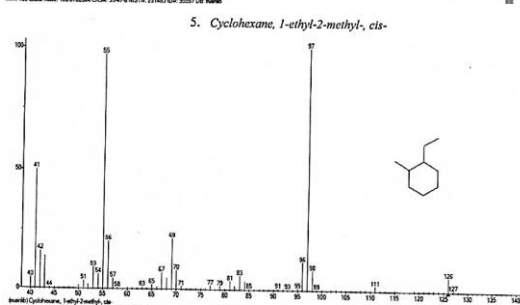
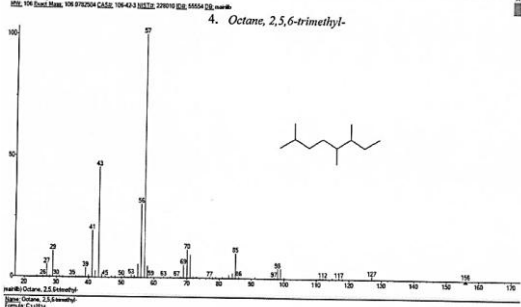
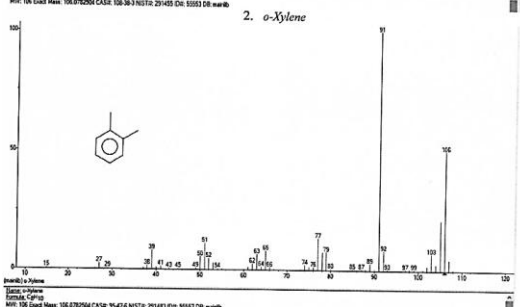
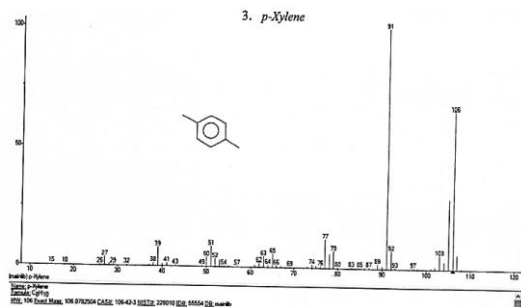
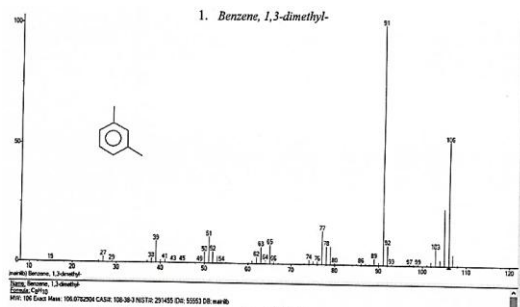
В составе углеводородов преобладают n- и изоалканы, алкены с длиной цепи от C₉ до C₅₄, их общее количество составляет – 26,25 (масс. % от элюата), отдельные представители замещены хлором (*Dodecan, 1-Chloro, Tetragexan, 1-chloro, Octadecan, 1-chloro*), бромом (*Undecan, 1-bromo, Tetrapentacontan, 1,54-dibrom*), иодом (*Nonan, 1-iodo*), присутствуют углеводороды, содержащего в цепи двойные связи (*1-3)-(3-Octadecen, (E); 1,E-11Z-13-Octadecatrien; 17-Pentatriaconten, 3-Octen, 2-metyl*) и тройную связь – (*3-Octyne, 2,2,7-trimethyl*). Циклоалканы являются производными циклогексана и циклопентана (*Cyclohexan, 1-ethyl-2-methyl, Cyclohexan, 1-methyl-3-(1-methylethenyl), Cyclopentan, 1-butyl-2-ethyl, Cyclopentan, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethyl)*) и другие.

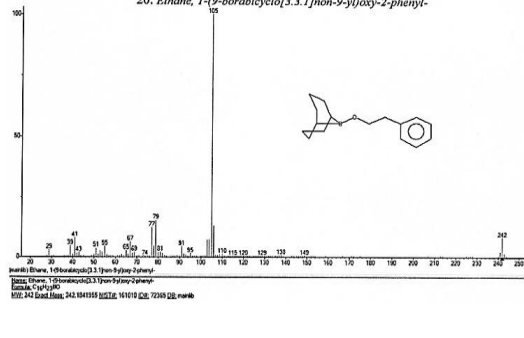
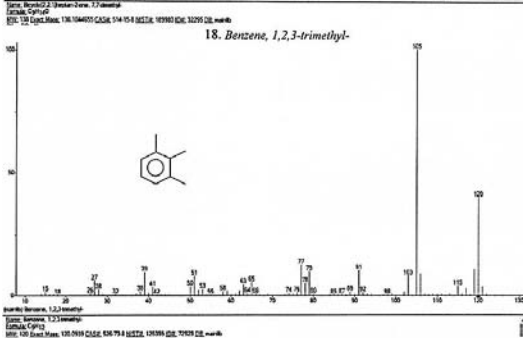
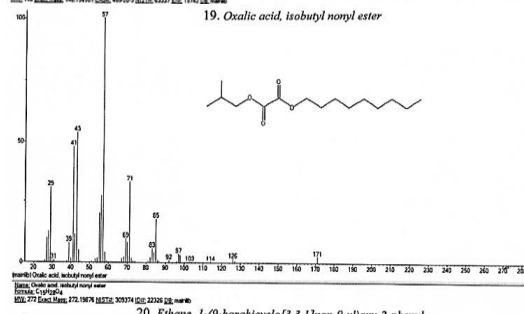
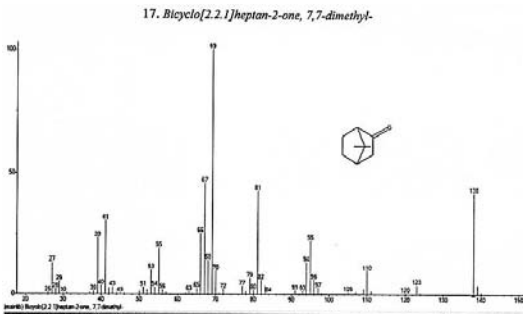
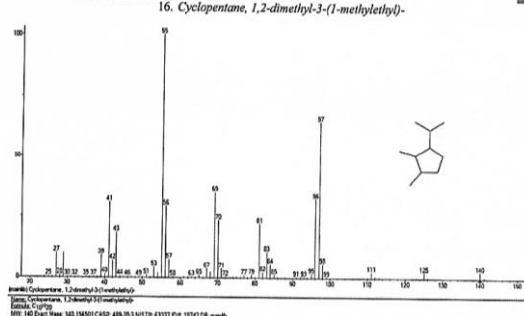
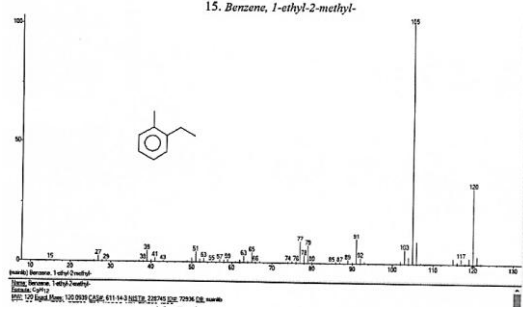
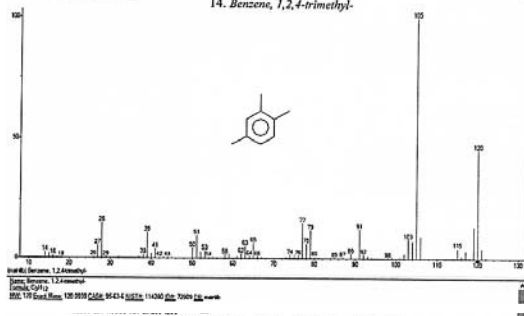
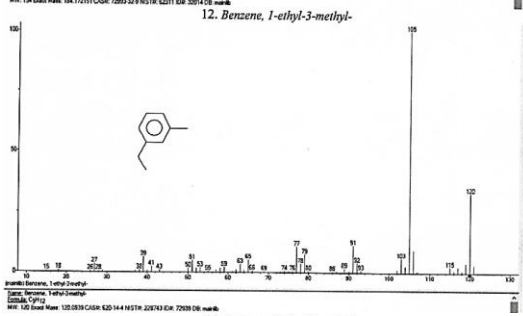
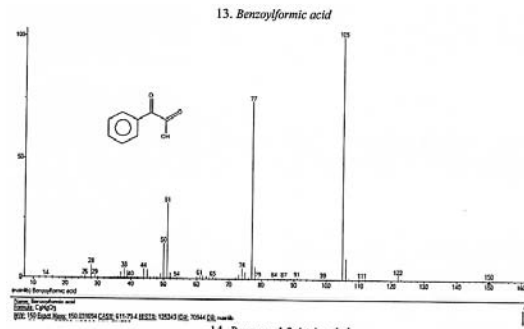
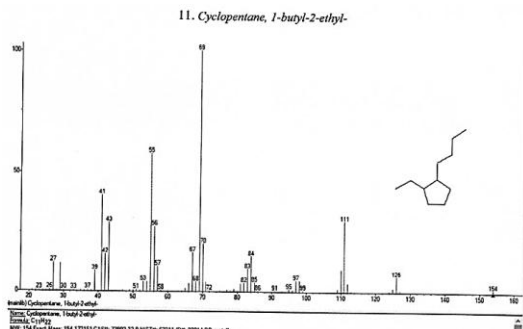
Особый интерес, наряду с идентификацией в составе толуольного элюата значительного количества эфиров фталевой кислоты, представляет также присутствие в нём алкилзамещенных бензолов, например, o-, m- и n-ксилолов, n-пропил- и изопропилбензола, *1, 2, 4, 1, 2, 3-trimethylbenzene; 1,2,4,5-tetramethyl Benzene* и других алкилбензолов, что не отмечалось при изучении различных экстрактов из множества других растений.

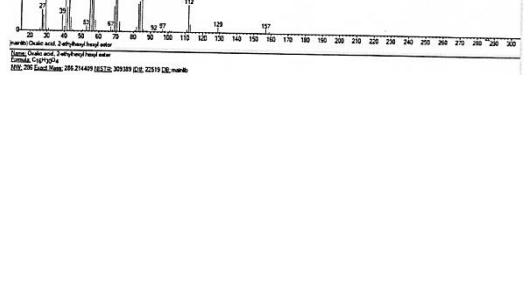
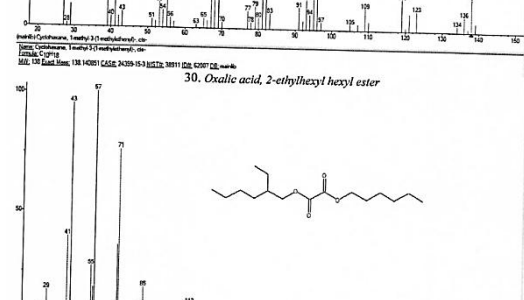
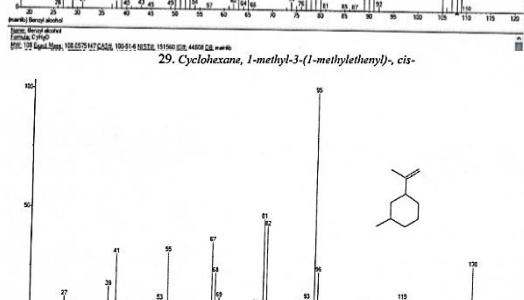
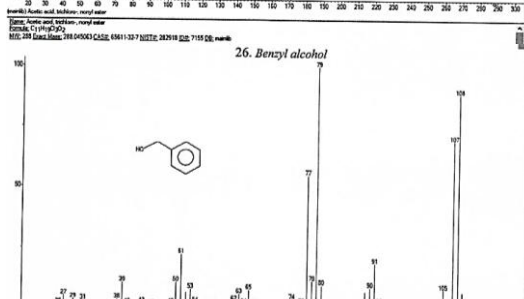
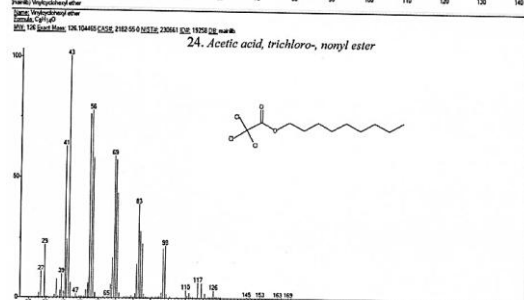
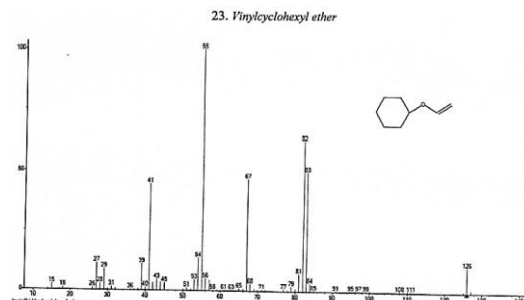
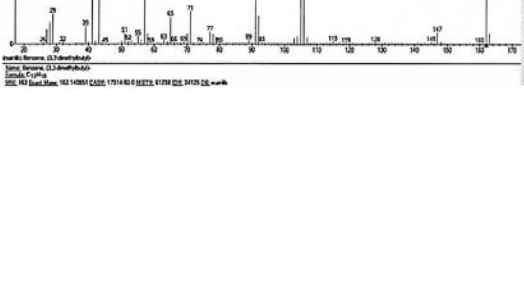
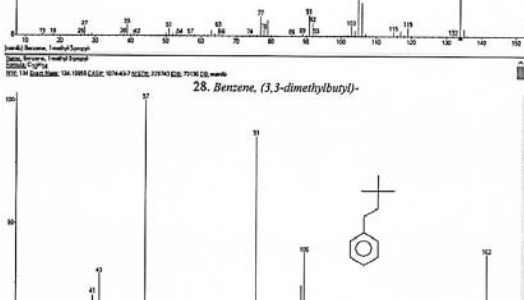
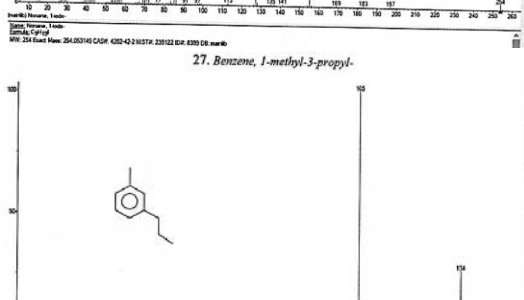
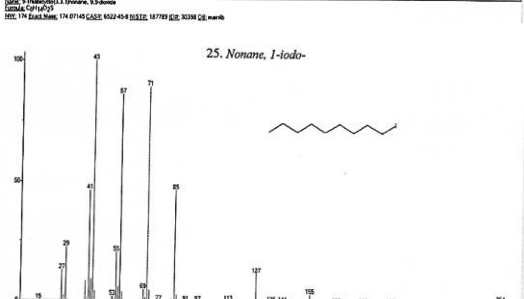
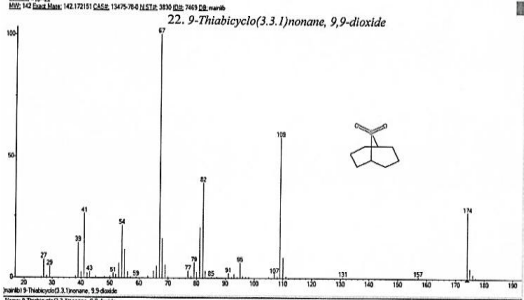
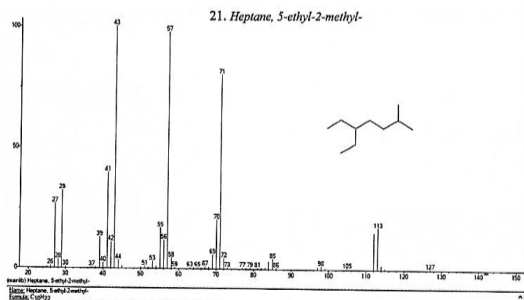
Среди спиртов доминируют представители с нормальной углеводородной цепью C₁₇ до C₂₈; присутствуют ароматические спирты (*Benzyl alcohol, Behenic alcohol*), производные циклогексана (*Cycloartanol, Cycloactanemethanol*). Альдегиды представлены тремя соединениями при преобладании *7-Tetradecenal, (Z) (C¹⁴)* – до 74,0 (масс. % от суммы альдегидов); кетоны – три представителя (*Bicyclo[2.2.1]heptan-2-one, 7,7-dimethyl; 3-tert-Butyl-5-chro-2-hydroxybenzophenol u Cyclohexanon, 5-methyl-2-(1-methylrthyliden)*), на долю которого приходится 65,2 (масс. % от суммы кетонов).

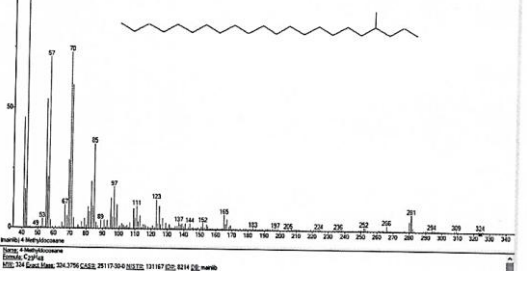
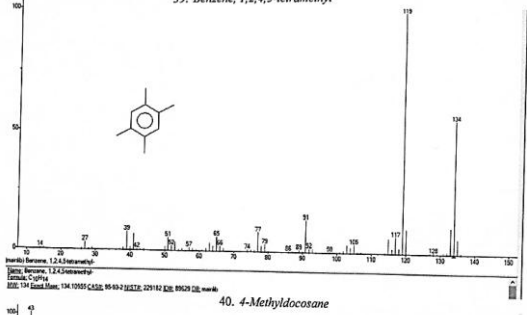
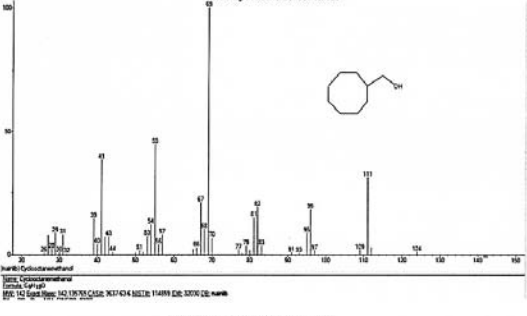
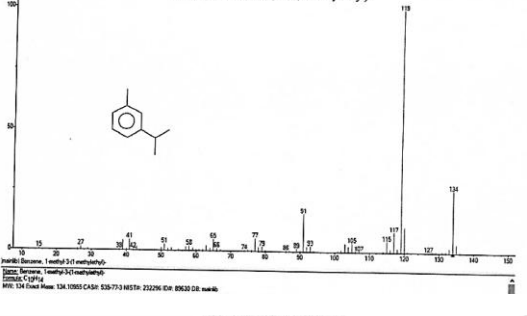
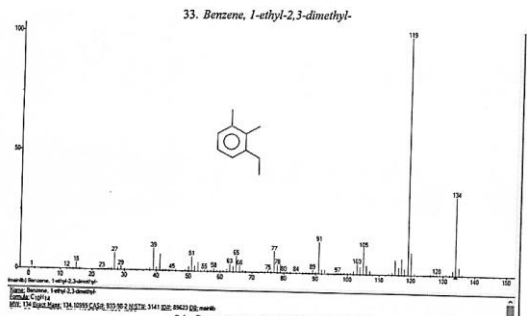
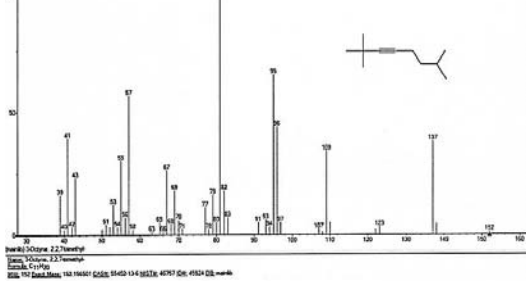
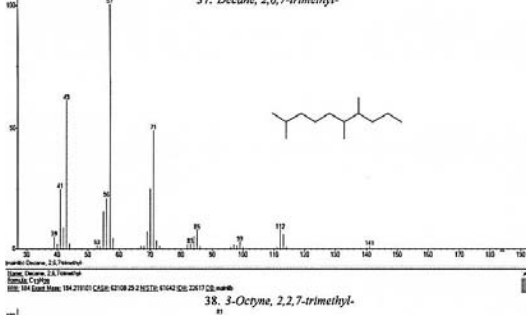
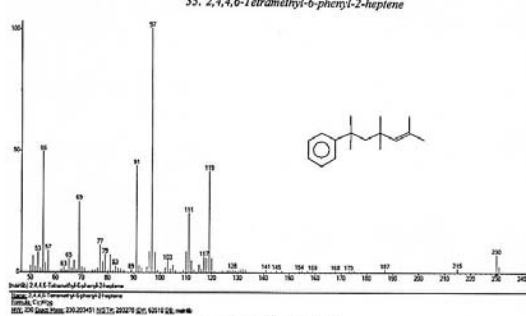
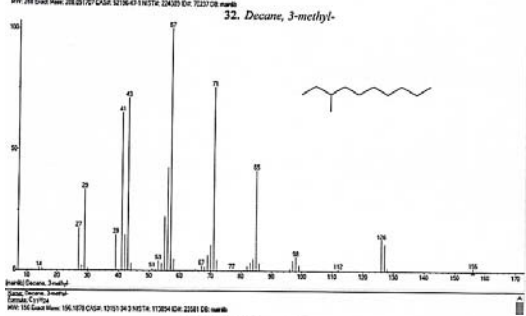
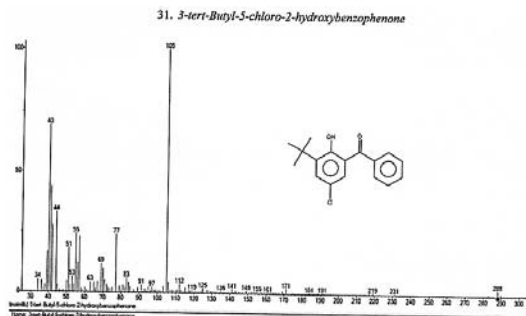
Определенную роль в формировании специфичности и направленности фармакологического действия изученного элюата несомненно будут играть также стероидные, азот-, серо-, и фосфорсодержащие соединения, наличие которых установлено в последнем. Важна роль в этом и природа микроэлементов, в особенности йода, брома, хлора, меди, цинка.

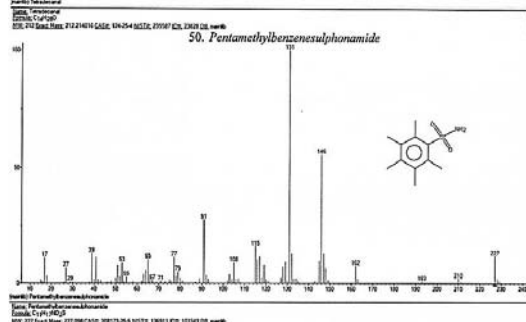
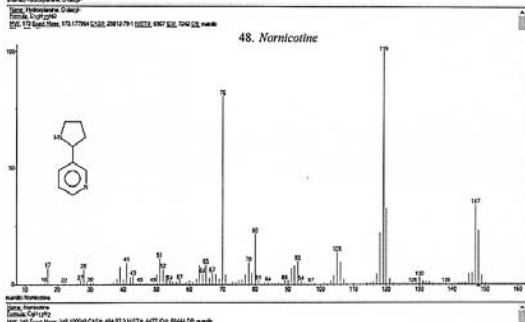
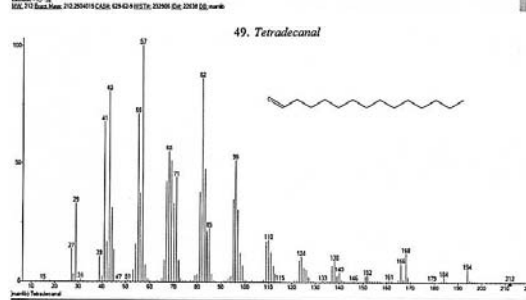
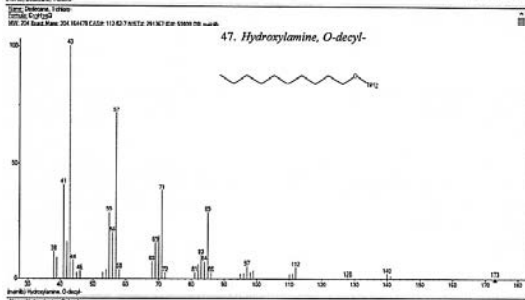
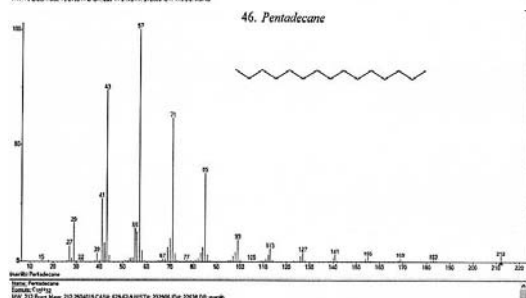
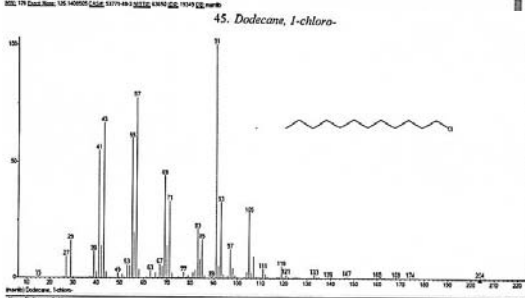
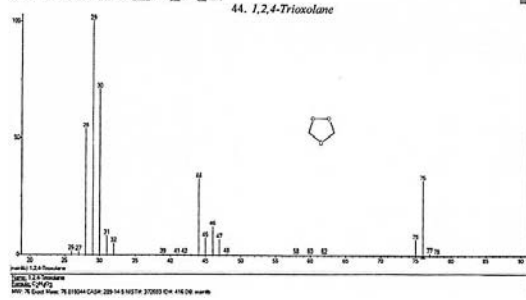
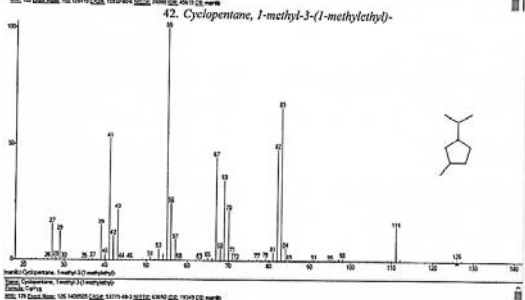
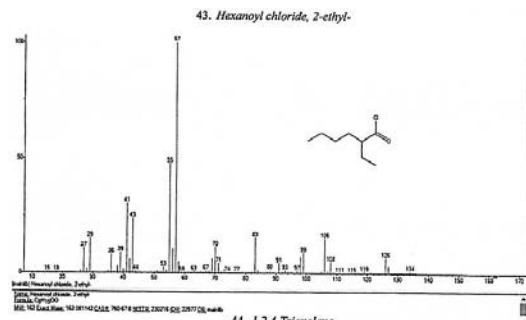
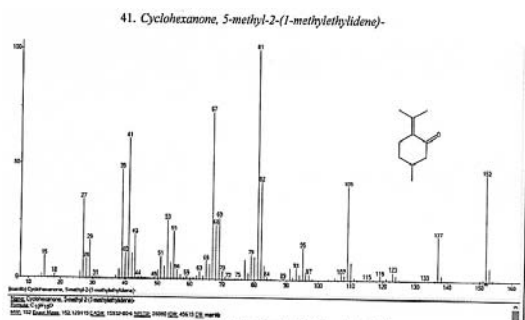
Азот- и серосодержащие соединения являются производными узкоспецифических алкалоидов.

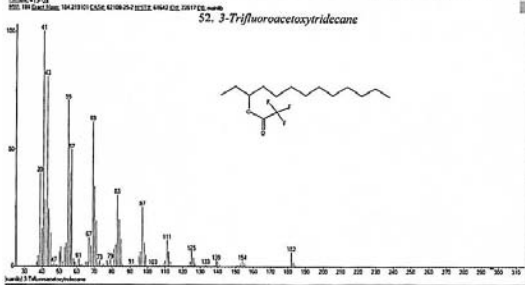
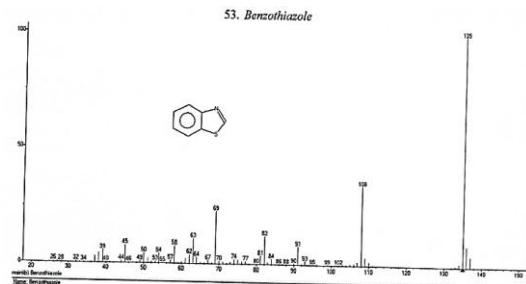
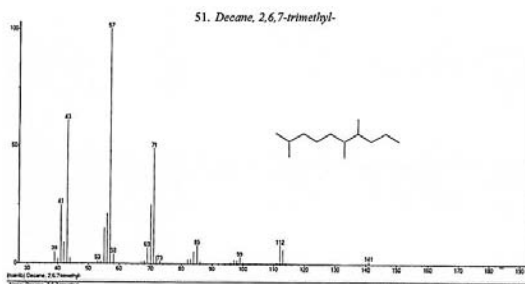


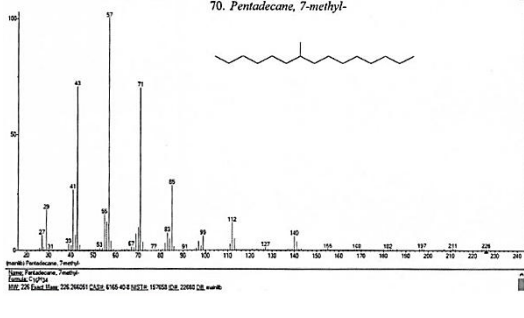
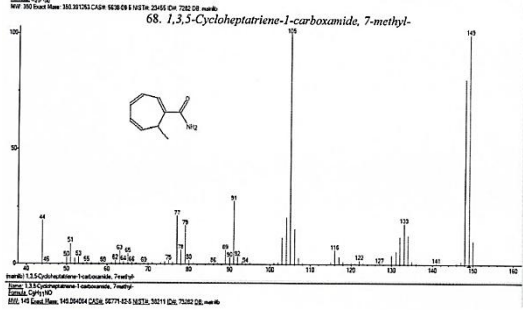
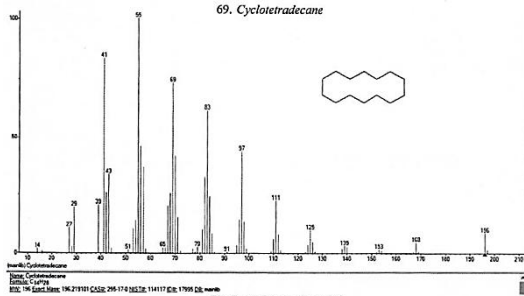
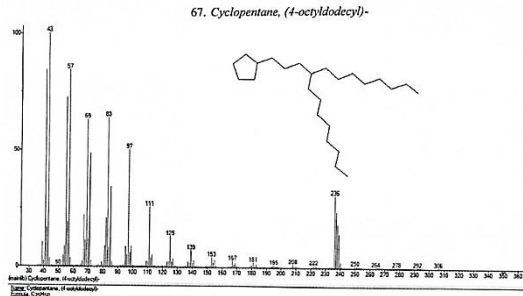
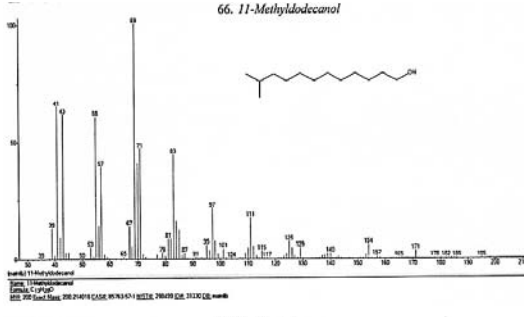
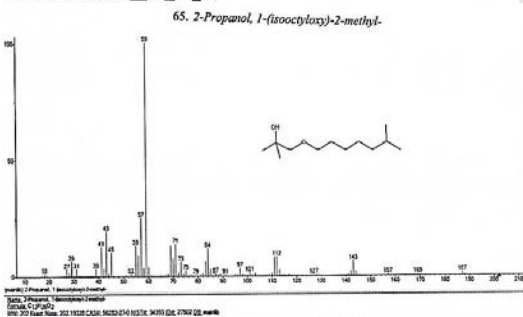
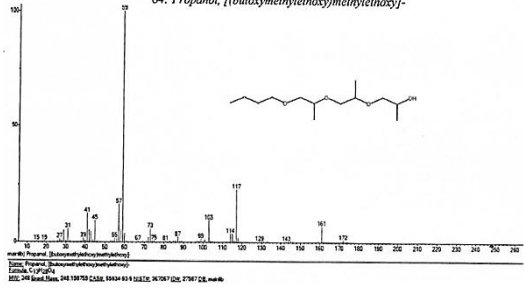
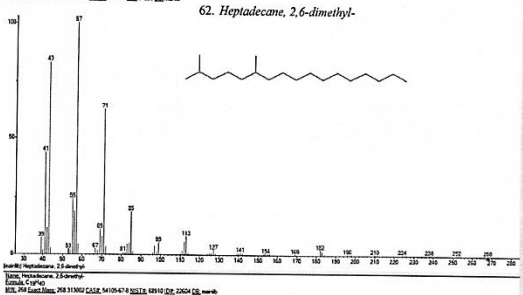
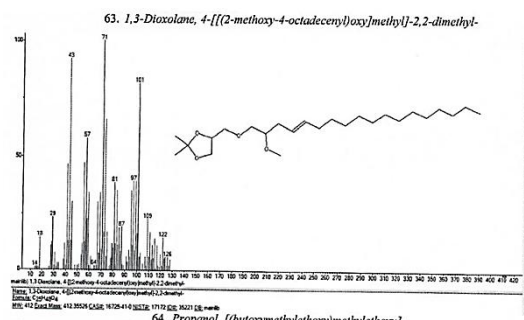
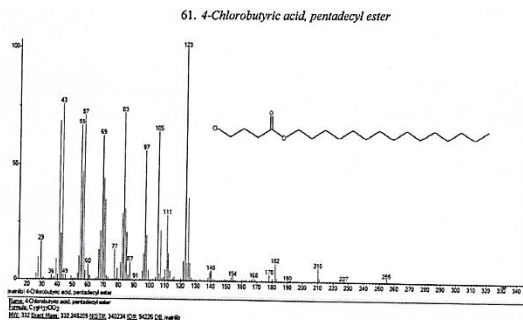


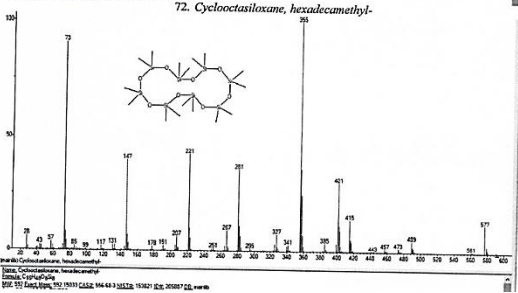
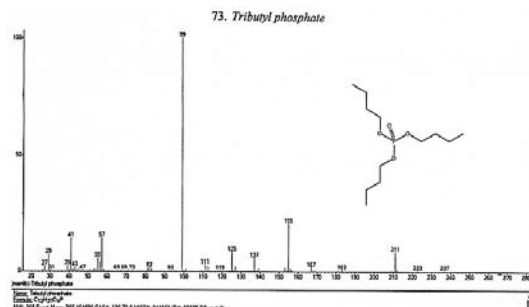
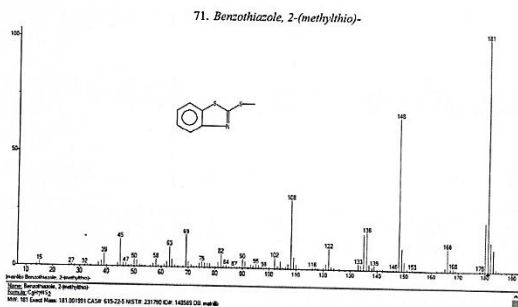


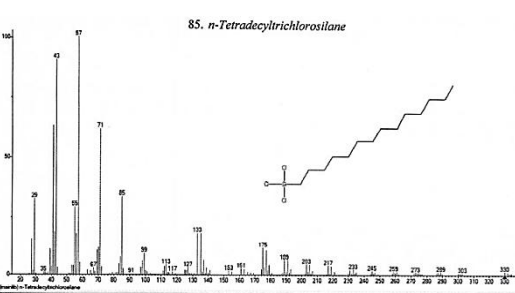
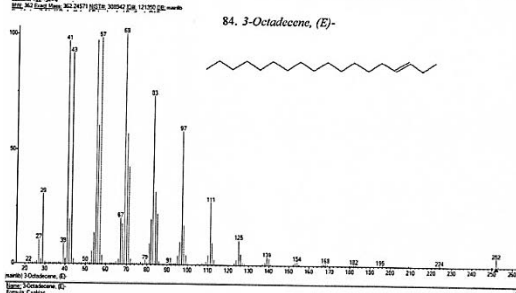
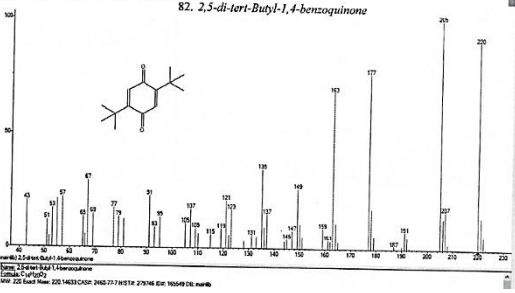
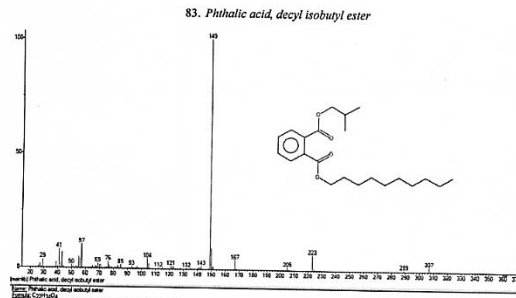
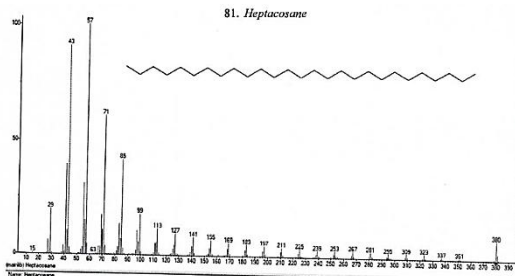


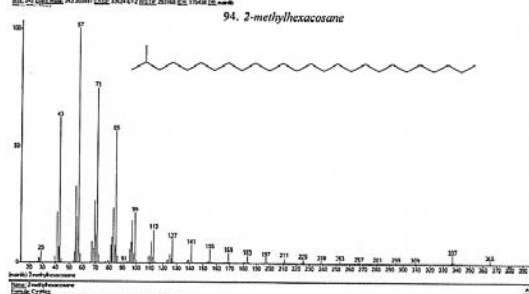
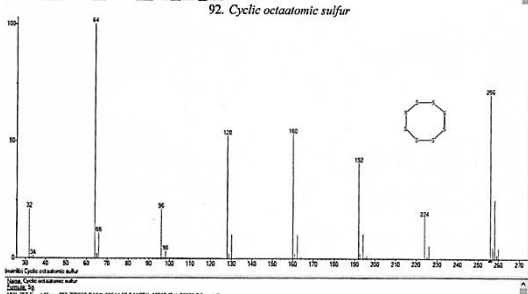
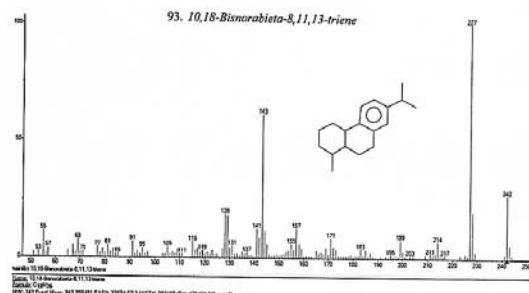
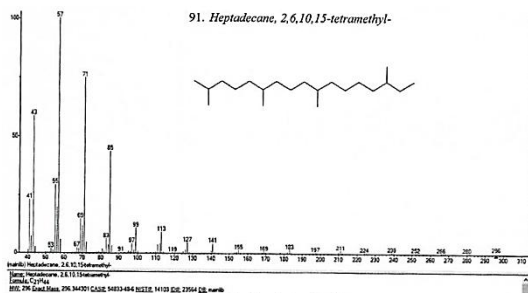


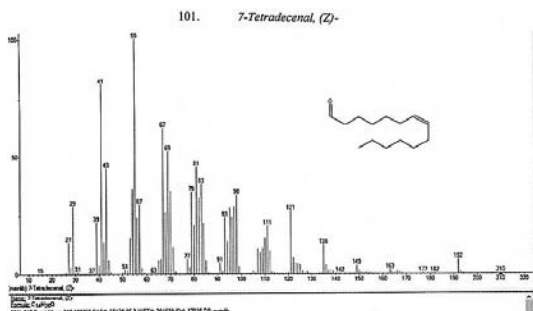


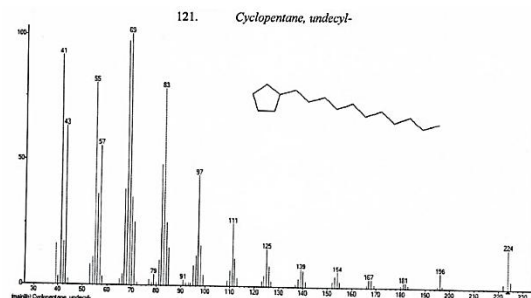












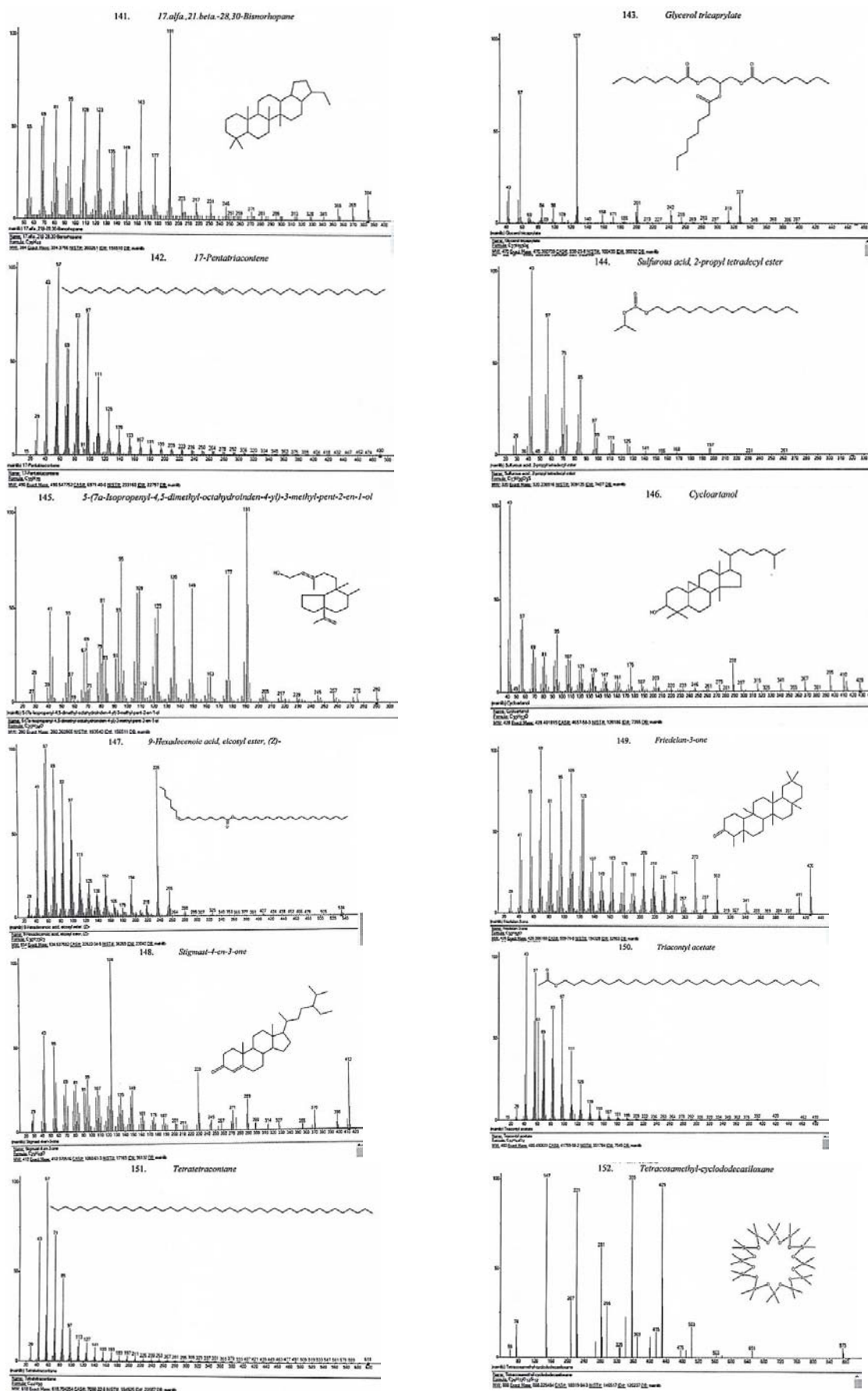


Рис. 2. Масс-спектры и структурные формулы соединений толуольного элюата

Сравнительный анализ результатов изучения химического состава толуольного элюата экстракта зелёных грецких орехов+листья с составом большого количества экстракта, отдельных элюатов из множества других растений, позволило сделать вывод об особенностях биохимических процессов определивших формирование вещественного состава органического вещества грецкого ореха и его листьев, а именно образование значительного количества эфиров фталевой кислоты, аренов, специфических по физиологическому действию азот-, серо-, и фосфорсодержащих соединений, их замещенность хлором, бромом, йодом, марганцем, никелем, кобальтом, железом.

Такое сочетание групп соединений в химическом составе толуольного элюата отвечает за направленность его фармакологического действия, указанные в литературе [1-11].

Выводы:

1. Впервые выполнено детальное исследование толуольного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья с привлечением колоночной абсорбционной жидкостной хроматографии и рентгено-флуоресцентных анализов, позволившие идентифицировать в составе элюата 153 индивидуальных соединения, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, установлено наличие соединений различных классов замещенных хлором, бромом, и фтором.

2. Специфической особенностью толуольного элюата является наличие в нём значительного количества сложных эфиров при доминировании эфиров фталевой кислоты, аренов – производных бензола, азот- серо- и фосфорсодержащих соединений, которые отражают направленность биохимических процессов, определяющих состав органического вещества грецкого ореха, а также специфичность его фармакологического действия.

Литература

1. Аслонова И.Ж., Кароматов И.Д., Тураева Н.И. Химический состав грецкого ореха // Биология и интегративная медицина. 2019. № 10 (38). С. 77–83.
2. Дайронас Ж.В. Сравнительный анализ эфирного масла листьев ореха грецкого, ореха серого и ореха чёрного // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 7. С. 16–20.
3. Лежава Д.И., Стреляева А.В., Сологова С.С., Кузнецов Р.М. Фармакогностическое изучение коры грецкого ореха и настойки, полученной из коры грецкого ореха. В сборнике: Актуальные вопросы фармации, фармакологии и клинической фармакологии. Сборник материалов всероссийской научно-практической конференции, посвященной 20-летию фармацевтического фак-та ДГМУ. Махачкала, 2020. С. 101–108.
4. Литвиненко А.А., Дайронас Ж.В., Жилина О.М. Фармакогностическое исследование ореха грецкого цветков. В сборнике: Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. Сборник научных трудов. Пятигорск, 2020. С. 67–73.
5. Литвиненко А.А., Мыкоц Л.П., Жилина О.М., Степанова Н.Н. Изучение адсорбционных свойств природных сорбентов, полученных из ореха грецкого (*Juglans Regia l.*). В сборнике: Беликовские чтения. Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции. Пятигорск: Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, 2020. С. 223–230.
6. Малышева З.Г. Мелиоративная способность насаждений ореха грецкого и ореха черного аккумулировать тяжелые металлы в надземной фитомассе // Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. 2015. № 106. С. 151–161.
7. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Волочаева М.В., Датиева Ф.С., Дунаева И.В. Адсорбционная жидкостная хроматография n-гексанового элюата этанольного экстракта зелёного грецкого ореха и его листьев (*Juglans Regia L.*, семейство ореховые – *Juglandaceae*) (сообщение I) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №2. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-3.pdf> (дата обращения: 13.04.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-3
8. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Дунаева И.В., Сухих Г.Т., Волочаева М.В. Хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта зелёных грецких орехов и листьев (*Juglans regia L.*, семейство ореховые – *Juglandaceae*) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. № 4. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-1.pdf> (дата обращения: 22.07.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16596
9. Стреляева А.В., Лежава Д.И., Луферов А.Н., Карташова Н.В., Кузнецов Р.М., Поддубиков А.В., Сидоров Н.Г. Стандартизация настойки матричной гомеопатической из плодов грецкого ореха в стадии молочно-восковой зрелости. В сборнике: Гомеопатический ежегодник - 2019. Сборник материалов XXIX научно-практической конференции. Москва, 2019. С. 209–211.
10. Чу Э., Де Вита-младший В. Химиотерапия злокачественных новообразований / Пер. с англ. М., «Практика», 2009. 445 с.
11. Naumova N.L., Kameneva K.S., Shevieva K.V. About the possibility of modifying the recipe of "fitness" buckwheat bread by using walnut flour // Современная наука и инновации. 2020. № 2 (30). С. 66–72.

References

1. Aslonova IZ, Karomatov ID, Turaeva NI. Himicheskiy sostav greckogo oreha [Chemical composition of walnut]. *Biologiya i integrativnaya medicina*. 2019;10(38):77-83. Russian.
2. Dajronas ZhV. Sravnitel'nyy analiz jefirnogo masla list'ev oreha greckogo, oreha serogo i oreha chjornogo [Comparative analysis of essential oil of walnut leaves, gray walnut and black walnut]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2015;7:16-20. Russian.
3. Lezhava DI, Streljaeva AV, Sologova SS, Kuznecov RM. Farmakognosticheskoe izuchenie kory greckogo oreha i nastojki, poluchenoj iz kory greckogo oreha [Pharmacognostic study of walnut bark and tincture obtained from walnut bark]. V sbornike: Aktual'nye voprosy farmacii, farmakologii i klinicheskoy farmakologii. Sbornik materialov vsrossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii, posvjashhennoj 20-letiju farmacevticheskogo fak-ta DGMU. Mahachkala; 2020. Russian.
4. Litvinenko AA, Dajronas ZhV, Zhilina OM. Farmakognosticheskoe issledovanie oreha greckogo cvetkov [Pharmacognostic study of walnut flowers]. V sbornike: Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii. Sbornik nauchnyh trudov. Pjatigorsk; 2020. Russian.
5. Litvinenko AA, Mykoc LP, Zhilina OM, Stepanova NN. Izuchenie adsorbciennyh svojstv prirodnyh sorbentov, poluchennyh iz oreha greckogo (*Juglans Regia* L.) [Study of the adsorption properties of natural sorbents obtained from walnut (*Juglans Regia* L.)]. V sbornike: Belikovskie chtenija. Materialy VIII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Pjatigorsk: Pjatigorskij mediko-farmaceuticheskij institut – filial FGBOU VO VolgGMU Minzdrava Rossii; 2020. Russian.
6. Malysheva ZG. Meliorativnaja sposobnost' nasazhdenij oreha greckogo i oreha chernogo akumulirovat' tjazhelye metally v nadzemnoj fitomasse [Meliorative ability of walnut and black walnut plantings to accumulate heavy metals in aboveground phytomass]. *Politematicheskij setevoj jelektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2015;106:151-61. Russian.
7. Platonov VV, Khadartsev AA, Volochaeva MV, Datieva FS, Dunaeva IV. Adsorbciennaja zhidkostnaja hromatografija n-geksanovogo jeluata jetanol'nogo jekstrakta zeljonyh greckih oreha i ego list'ev (*Juglans Regia* L., semejstvo orehovye – *Juglandaceae*) (soobshhenie I) [Adsorption liquid chromatography of n-hexane eluate of ethanol extract of green walnut and its leaves (*Juglans Regia* L., Nut Family - *Juglandaceae*) (Report I)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Apr 13];2 [about 19 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-2/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-3-3
8. Platonov VV, Hadarcev AA, Dunaeva IV, Suhij GT, Volochaeva MV. Hromato-mass-spektrometrija jetanol'nogo jekstrakta zeljonyh greckih orehov i list'ev (*Juglans regia* L., semejstvo orehovye – *Juglandaceae*) [Chromato-mass spectrometry of ethanol extract of green walnuts and leaves (*Juglans regia* L., nut family-*Juglandaceae*)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2020 [cited 2020 Jul 22];4 [about 22 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-4/3-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16596
9. Streljaeva AV, Lezhava DI, Luferov AN, Kartashova NV, Kuznecov RM, Poddubikov AV, Sidorov NG. Standartizacija nastojki matrichnoj gomeopaticheskoy iz plodov greckogo oreha v stadii molochnovoskovoj zrelosti [Standardization of matrix homeopathic tincture from walnut fruits at the stage of milk-wax maturity]. V sbornike: Gomeopaticheskij ezhegodnik - 2019. Sbornik materialov XXIX nauchno-prakticheskoy konferencii. Moscow; 2019. Russian.
10. Chu Je, De Vita-mladshij V. Himioterapija zlokachestvennyh novoobrazovanij [Chemotherapy of malignant tumors]. Per. s angl. Moscow: «Praktika»; 2009. Russian.
11. Naumova NL, Kameneva KS, Shevieva KV. About the possibility of modifying the recipe of "fitness" buckwheat bread by using walnut flour. *Sovremennaja nauka i innovacii*. 2020;2(30):66-72.

Библиографическая ссылка:

Сухих Г.Т., Датијева Ф.С., Платонов В.В., Волочаева М.В., Дунаев В.А. Абсорбционная жидкостная хроматография толуольного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья (*Juglans regia* L., семейство ореховые *Juglandaceae*) (сообщение II) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-5.pdf> (дата обращения: 07.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-5*

Bibliographic reference:

Sukhikh GT, Datieva FS, Platonov VV, Volochaeva MV, Dunaev VA. Absorbciennaja zhidkostnaja hromatografija toluol'nogo jeluata jetanol'nogo jekstrakta zeljonyh greckih orehov+list'ja (*Juglans regia* L., semejstvo orehovye *Juglandaceae*) (soobshhenie II) [Absorption Liquid chromatography of toluene eluate ethanol green walnut extract + leaves (*Juglans Regia* L., *Juglandaceae* nut family) (report II)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jun 07];3 [about 23 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ГИСТОСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТИРЕОПАТИЧЕСКОГО АМИЛОИДОЗА

Е.Т. ЧЕХОЕВА, Н.В. СОКОЛОВСКИЙ, Ч.Д. ГАЛАВАНОВ

ФГБУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия, e-mail: 2013chehoevalena@mail.ru

Аннотация. В статье описываются проблемы изучения амилоидоза, его экспериментального моделирования с целью дальнейшей разработки новых более эффективных методов профилактики и лечения. **Целью исследования** являлось создание новой экспериментальной модели генерализованного амилоидоза с преимущественным поражением щитовидной железы у крыс с описанием методик и полученными морфологическими данными. **Материалы и методы исследования:** данная модель инициировалась однократным введением селективной тиреопатической амилоидогенной смеси, состоящей из 40% полного адьюванта Фрейнда, 30% яичного куриного альбумина и 30% гомогенизированной ткани щитовидной железы от особей другой видовой принадлежности (кроликов) по 0,1 мл в пять точек инъекций (внутрибрюшинно и подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа). Морфологически эффективность полученной модели подтверждалась наличием выраженной, конгофилии стромально-сосудистых структур, а также яблочно-зеленым и кирпично-красным свечением амилоидных масс при поляризационной микроскопии. **Новизна и эффективность** данного научного исследования были подтверждены руководством Федеральной службы по интеллектуальной собственности с последующей выдачей патента на изобретение. **Выводы:** таким образом, предложенная авторами методика моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии может применяться в последующих научных исследованиях для более глубокого изучения патогенеза, что даст возможность разработать более эффективные способы профилактики и лечения этой коварной патологии.

Ключевые слова: щитовидная железа, экспериментальный амилоидоз, тиреопатия, патоморфология.

HISTOSTRUCTURAL CHARACTERISTIC OF THE MODEL EXPERIMENTAL THYREOPATHIC AMYLOIDOSIS

E.T. CHEKHOEVA, N.V. SOKOLOVSKY, CH.D. GALAVANOV

Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North Ossetian State Medical Academy"
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia, e-mail: 2013chehoevalena@mail.ru

Abstract. The article describes the problems of studying amyloidosis, its experimental modeling in order to further develop new more effective methods of prevention and treatment. **The research purpose** was to create a new experimental model of generalized amyloidosis with a predominant thyroid lesion in rats with a description of the methods and the obtained morphological data. **Materials and methods:** this model was initiated by a single injection of a selective thyroopathic amyloidogenic mixture consisting of 40% full Freund's adjuvant, 30% egg chicken albumin and 30% homogenized thyroid tissue from individuals of another species (rabbits) of 0.1 ml at five injection points (intraperitoneal and subcutaneous in the inguinal and axillary areas on the left and right). Morphologically, the effectiveness of the obtained model was confirmed by the presence of pronounced congophilia of stromal-vascular structures, as well as apple-green and brick-red glow of amyloid masses under polarization microscopy. **The novelty and effectiveness** of this scientific research were confirmed by the management of the Federal Service for Intellectual Property with the subsequent grant of a patent for the invention. **Conclusions:** the method of modeling experimental amyloid thyroidopathy proposed by the authors can be used in subsequent scientific studies for a deeper study of the pathogenesis, which will make it possible to develop more effective ways to prevent and treat this insidious pathology.

Keywords: thyroid gland, experimental amyloidosis, thyroopathy, pathomorphology.

Введение. Амилоидоз является стромально-сосудистой белковой дистрофией, характеризующейся постепенным накоплением и отложением в межтучочном веществе особого аномального вещества, состоящего из нерастворимых фибриллярных белковых скоплений с широкой антипараллельной β-складчатой структурой.

К. Рокитанский в 1842 г. при изучении гепатоспленомегалии у больных с хроническими воспалительными заболеваниями и при так называемой «сальной» болезни ввел термин «амилоид» для обозна-

чения вещества, обнаруженного им в тканях, так как по своим физико-химическим характеристикам оно было близко к крахмалу (с лат. «*amylum*» – крахмал). После этого Р. Вирхов в 1854 г. предложил для его выявления окраску йодом, которая окрашивала амилоид в синий цвет, что на тот момент подтверждало теорию полисахаридной природы амилоида. И только спустя 100 лет с помощью электронной микроскопии было установлено, что амилоид является аномальной белковой субстанцией фибриллярной структуры с кросс β-конформацией. Именно благодаря ей определяются оптические свойства амилоида, приводящие к двойному лучепреломлению в поляризованном свете.

К сожалению, в настоящее время в клинической практике проблеме изучения амилоидоза уделяется недостаточное внимание, что вероятнее всего, связано с отсутствием патогномичной симптоматики и техническими сложностями диагностики [14] данной нозологии, требующими инвазивных инструментальных методов исследования, что порой, может быть связано с повышенной, иногда не обоснованной, травматизацией пациента. Также амилоидоз зачастую скрывается под «масками» других заболеваний [8] и, протекая параллельно с ними, клинически никак себя не проявляет так, например, его довольно часто можно диагностировать у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы.

Для диагностики амилоидоза используется несколько основных методов. Наиболее распространенным и экономически более выгодным является метод специфического окрашивания конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете, который подтвердил свою эффективность в ходе многолетнего применения. Но прогресс, как известно, не стоит на месте, и сейчас всё чаще применяется более современный метод типирования амилоида с помощью иммуногистохимического исследования, которое, несмотря на более высокую стоимость, набирает популярность за счет повышенной точности. Данная методика основана на выявлении клеточного или тканевого компонента (антигена) в ходе реакции образования комплемента, при этом иммуногистохимический анализ срезов тканей проводится в условиях сохранения морфологической структуры клеток.

Применяемые на данный момент в клинической практике методы профилактики, диагностики и лечения амилоидоза остаются малоэффективными [2, 4, 6, 11], что требует разработки новых способов моделирования этой коварной патологии на животных и поиска менее травматичных способов забора биоматериала с целью более глубокого изучения этиологии и патогенеза, что даст толчок для разработки концептуально иных, более эффективных способов профилактики и лечения.

В настоящее время существует множество теорий, пытающихся ответить на вопросы о возникновении и формировании амилоидных частиц. Одной из основных теорий развития амилоидоза является аутоиммунная, которая базируется на извращенном синтезе белка амилоида в ходе реакции образования комплемента (комплекса антиген + антитело). Исходя из этого, для экспериментального моделирования амилоидоза целесообразно было применять в качестве антигена белковые фракции от особей другой видовой принадлежности, что способствовало развитию выраженного иммунного ответа с запуском извращенного синтеза, приводящего к образованию амилоида.

Сегодня для экспериментального изучения разработано значительное количество способов моделирования различных форм амилоидоза у животных [1, 3, 5, 7, 9, 10, 12], со своими достоинствами и недостатками, при этом в литературных источниках специфического способа моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии нам найти не удалось.

Цель исследования – создание новой, более эффективной и менее затратной, модели амилоидной тиреопатии у старых крыс-самцов линии «*Wistar*» с последующей морфологической оценкой состояния тканей щитовидной железы и других внутренних органов.

Новизна исследования. В ходе научной работы нами была разработана новая методика моделирования тиреопатического амилоидоза путем однократного введения старым крысам-самцам линии «*Wistar*» селективной тиреопатической смеси. Также, вопреки устоявшемуся мнению о крайней труднительности моделирования экспериментального тиреопатического амилоидоза на крысах (из-за высокого уровня у них метаболических процессов), впервые была доказана возможность их эффективного использования в качестве объекта исследования. Для этого в эксперимент отбирались именно старые крысы, у которых на фоне сенильной брадитрофии и иммунодепрессии вероятность получения положительного результата была значительно выше. Еще одним нововведением в методику моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии у крыс было применение гомогената тканей щитовидной железы от животных другой видовой принадлежности, что способствовало избирательной аутоиммунной атаке на нужный нам орган-мишень. Тем самым удалось добиться значительно больших морфологических изменений в щитовидной железе с минимальным поражением других органов и систем. По результатам данных исследований получен патент на изобретение [13].

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проводилось на старых крысах самцах линии «*Wistar*», так как в условиях сенильной брадитрофии и иммунодепрессии вероятность получения искомого результата была значительно выше. Лабораторные животные во время проведения научного исследования находились в виварии в условиях, близких к естественным со свободным доступом к пище и воде.

Известно, что при парентеральном введении различных видов чужеродного белка в организм происходит активация иммунной системы, в том числе с формированием аллергических реакций. При этом, если антигенный состав белка имеет какую-либо органную специфичность, то вероятность развития аутоиммунного поражения именно этого органа будет значительно выше. Поэтому, для получения экспериментальной модели системного амилоидоза с преимущественным поражением щитовидной железы у крыс, было решено взять одним из компонентов амилоидогенной смеси нативный яичный альбумин для медиации каскада аллергических реакции, а также гомогенат ткани щитовидной железы другой видовой принадлежности (кроликов) для формирования именно органоспецифического (тиреопатического) аутоиммунного ответа. Кролики являются относительно крупными животными по сравнению с крысами с более крупной щитовидной железой, что способствует приготовлению большего количества амилоидогенной смеси с использованием меньшего числа животных. Таким образом, применение в эксперименте указанных животных является более выгодным с экономической точки зрения.

В настоящее время широкое распространение в экспериментальных исследованиях получило применение адьювантов, которые используются для усиления и пролонгирования иммунного ответа при введении в комбинации с антигеном. Всё большую популярность в последнее время набирает официальный препарат «адьювант Фрейнда», выпускаемый в виде двух форм – «полный адьювант Фрейнда», который содержит инактивированные туберкулезные микобактерии, суспензированные в масляной фазе водной эмульсии и «не полный адьювант Фрейнда», лишенный микобактериального компонента. Таким образом добавление адьюванта Фрейнда к амилоидогенной смеси снимает необходимость ежедневного введения антигена, что положительно сказывается на чистоте эксперимента в связи с меньшей травматизацией животных и уменьшением у них стрессорной нагрузки, а также ведет к значительному снижению трудозатрат в ходе выполнения эксперимента.

В ходе проведенных серий экспериментального исследования было доказано, что для запуска каскада патологических аутоиммунных реакций организма, ведущих к аномальному синтезу и накоплению амилоидных масс в стромально-сосудистых структурах щитовидной железы крыс, было необходимо и достаточно применения селективной тиреопатической амилоидогенной смеси, состоящей из 40 % полного адьюванта Фрейнда, 30% яичного куриного альбумина и 30% гомогенизированной ткани щитовидной железы кролика. Для достижения оптимального эффекта селективная тиреопатическая амилоидогенная смесь вводилась парентерально однократно в пять точек инъекций: внутрибрюшинно, а также подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа по 0,1 мл в каждую точку.

Для последующего морфологического исследования внутренних органов экспериментальные животные выводились из эксперимента путем дислокации шейных позвонков. Все научные исследования с использованием экспериментальных животных проводились авторами с четким соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием экспериментальных животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 267).

Морфологическому изучению подвергались ткани щитовидной железы, десен, сердца, почек, печени, толстого и тонкого кишечника, семенников и головного мозга с применением общеизвестных методик окрашивания микропрепаратов – гематоксилином и эозином, а также конго-красным с последующим изучением в поляризованном свете.

Исследования органов экспериментальных животных (старые крысы-самцы линии *Wistar* в возрасте 18-24 мес.) проводились на 15, 30, 45 и 60-й день с момента введения селективной тиреопатической амилоидогенной смеси. На 15 и 30-й день эксперимента каких-либо значимых морфологических признаков наличия амилоидоза выявлено не было. На 45-й день отмечалась незначительная конгофилия, преимущественно в периваскулярных пространствах. Достоверные изменения были получены лишь на 60-й день эксперимента.

Для гистологического исследования производилась фиксация тканей в 10% нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин, после чего на микротоме готовились срезы толщиной 4–5 микрон. Окрашивание микропрепаратов производилось растворами гематоксилина и эозина, а для идентификации белка-амилоида использовался специфический краситель – конго-красный с реактивами *A* (раствор конго красного по Хайману), *B* (дифференцирующий щелочной раствор), *C* (раствор фосфатного буфера) и *D* (гематоксин Майера). Срезы изучались в световом микроскопе *Carl Zeiss Primo Star* под увеличением $\times 40$, $\times 250$, $\times 400$ с применением методики поляризационной микроскопии.

Все серии экспериментальных исследований проводились в 4 группах (табл. 1).

Характеристика серий экспериментального исследования

Номер серии	Название серии	Характеристика	Количество животных, масса тела, возраст
1.	Контрольная	Данная группа животных содержалась в равнозначных условиях, что и животные из других групп, но им не вводились дополнительно ни какие вещества	20 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.
2.	Подбор оптимального процентного содержания полного адьюванта Фрейнда в составе селективной тиреопатической амилоидогенной смеси	Эта группа животных была разбита на 3 подгруппы по 20 крыс, в которых селективная тиреопатическая амилоидогенная смесь вводилась однократно по 0,1 мл в каждую из пяти точек инъекций (внутрибрюшинно, подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа) с шагом уменьшения процентного содержания полного адьюванта Фрейнда на 10 %. При снижении процентного содержания полного Адьюванта Фрейнда (от исходного 50%) в составе селективной тиреопатической амилоидогенной смеси на 10% отмечалось сохранение амилоидогенного эффекта, а при дальнейшем уменьшении концентрации уже на 20% необходимого эффекта достигнуть не удалось. Таким образом, была подобрана оптимальная концентрация полного адьюванта Фрейнда в составе селективной тиреопатической амилоидогенной смеси, которая равна 40%	60 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.
3.	Подбор оптимальной дозировки селективной тиреопатической амилоидогенной смеси	Была разбита на 6 подгрупп по 10 крыс, в которых селективная тиреопатическая амилоидогенная смесь вводилась однократно в каждую из пяти точек инъекций (внутрибрюшинно, в паховые и подмышечные области подкожно слева и справа) с шагом уменьшения на 0,05 мл в каждую точку инъекции от исходного 0,3 мл. Первые пять групп оказались результативными, а шестая группа морфологически никак себя не выявила	60 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.
4.	Опытная	В данной группе старым крысам-самцам однократно вводили селективную тиреопатическую амилоидогенную смесь, состоящую из 30% гомогенизированной ткани щитовидной железы кролика, 30% яичного куриного альбумина и 40% полного адьюванта Фрейнда по 0,1 мл в каждую из пяти точек инъекции: внутрибрюшинно, подкожно в паховые и подмышечные области слева и справа	60 крыс-самцов линии «Wistar» возраст 18-24 мес., масса тела 350-380 г.

Результаты и их обсуждение. К 60-му дню от начала эксперимента в опытной группе у животных после введения селективной амилоидогенной смеси отмечались значительные отличия относительно интактной группы, которые заключались в следующем: шерсть становилась тусклой, отмечалась диффузно-очаговая алопеция, кожа стала плотной, сухой с фокусами гиперкератоза, крысы стали гиподинамичными, апатичными, резко снизился аппетит, во время утреннего кормления они с неохотой передвигались по клетке. Морфологически в щитовидной железе отмечались: выраженная, преимущественно периваскулярная конгофилия стромальных структур (рис. 1), дающая яблочно-зеленое и кирпично-красное свечение в поляризованном свете (рис. 2). Также отмечались очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов (рис. 3), в том числе со светлыми центрами, застойное венозное полнокровие. Тиреоидные фолликулы имели разные формы и размеры – от микрофолликулов до кистозно-расширенных с большим количеством эозинофильного коллоида, имела место пролиферация тиреоцитов с формированием интрафолликулярных папиллярных структур. В других органах также отмечались признаки амилоидного поражения стромально-сосудистых структур, однако они не коррелировали в своем морфологическом отношении с выраженностью изменений в щитовидной железе, что подтвердило эффективность применения гомогената щитовидной железы от особей другой видовой принадлежности для моделирования генерализованного амилоидоза с преимущественным поражением щитовидной железы.

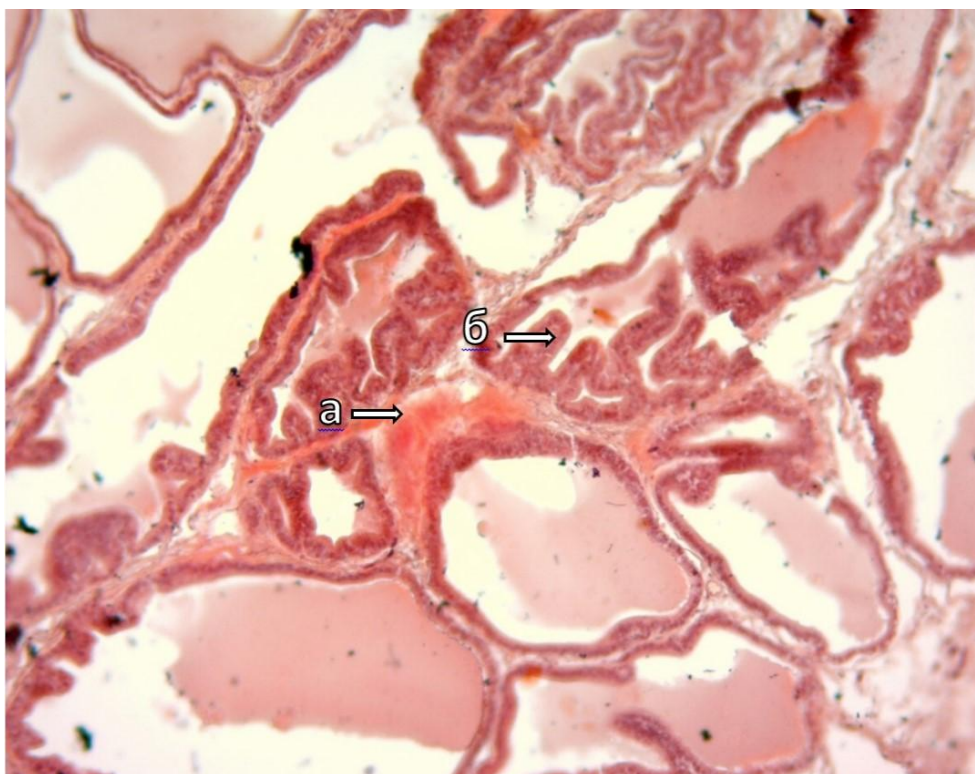


Рис. 1. Ткань щитовидной железы крысы линии Вистар с выраженной конгофилией стромально-сосудистых элементов (а). Отмечается интрафолликулярная пролиферация с формированием папиллярных структур (б). Окраска – конго красный, $\times 250$

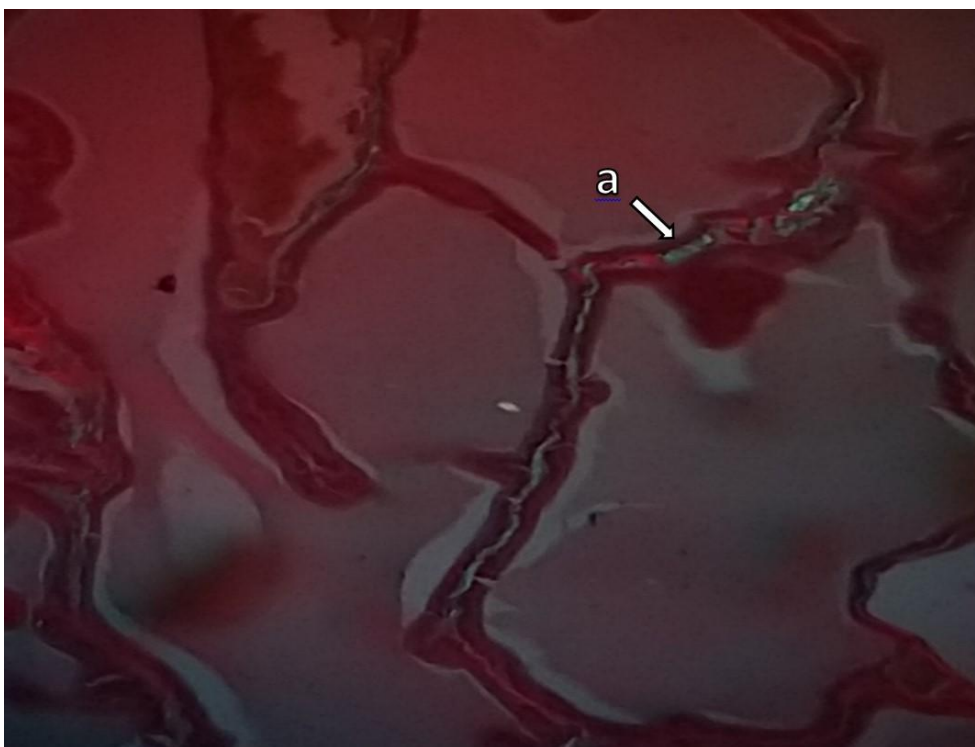


Рис. 2. Ткань щитовидной железы в поляризационном микроскопе. Обнаруживается дихроизм (двухцветность): красноватое и зелено-желтое свечение (а) амилоидных масс в стромально-сосудистых структурах. Окраска – конго красный, микроскопия в поляризованном свете, $\times 400$

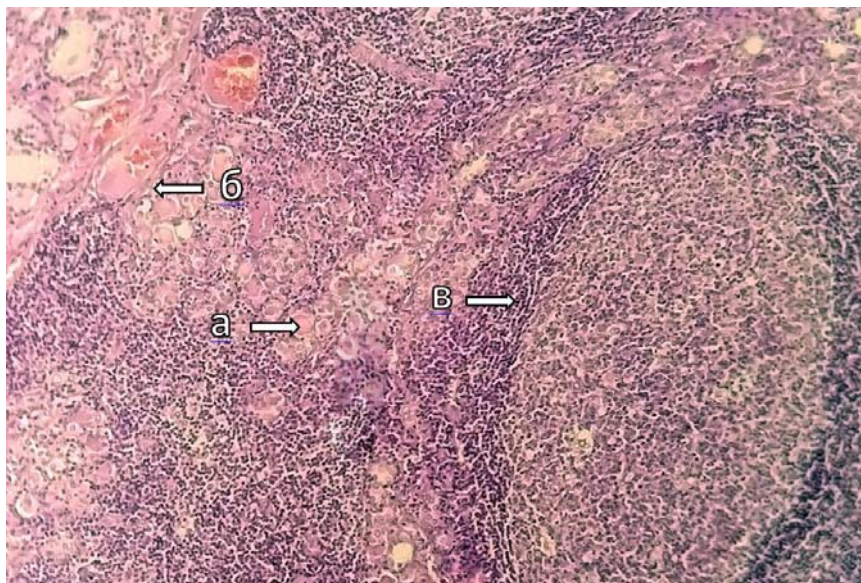


Рис. 3. Ткань щитовидной железы крысы с многочисленными фолликулами (а), заполненные эозинофильным коллоидом с наличием в стенке сосудов гомогенных эозинофильных масс (б). В строме определяется лимфоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов со светлыми центрами (в). Окраска – гематоксилин и эозин, $\times 40$

Выводы:

1. По результатам научно-экспериментальных серий исследований с последующей морфологической оценкой результатов доказана возможность получения эффективной модели экспериментальной амилоидной тиреопатии, что подтверждается патентом на изобретение № 2732008 от руководства Федеральной службы по интеллектуальной собственности [13].
2. Данная методика моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии может быть использована в образовательных целях, а также лабораторных и иных научных исследованиях для выявления и изучения ранее неизвестных патогенетических механизмов, что даст возможность в дальнейшем разработать более эффективные способы профилактики и лечения этой коварной патологии.

Литература

1. Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К.М. Новая модель экспериментального амилоидоза // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. №2 (125). С. 12–15.
2. Беликова А.Т., Брин В.Б., Козырев К.М. Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных. Патент на изобретение 2473134. 2013. Заявка № 2011111891/14, 29.03.2011.
3. Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных. Патент на изобретение 2446482 С1, 2012. Заявка № 2010146365/14, 13.11.2010.
4. Брин В.Б., Беликова А.Т., Козырев К.М. Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных. Патент на изобретение 247313 С1, 2013. Заявка № 2011112243/14, 30.03.2011.
5. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Функционально-морфологическая характеристика новой модели амилоидной нефропатии у крыс // Вестник МАНЕБ. 2010. Т.15, №2. С. 77–80.
6. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Способ профилактики системного амилоидоза и его нефропатической формы у экспериментальных животных. Патент на изобретение 2410764 С1, 2011. Заявка № 2009137449/14, 09.10.2009.
7. Закс Т.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Соколовский Н.В. Патологическая и гистоструктурная оценка модели кардиопатического типа экспериментального амилоидоза. Влияние мелаксена // Вестник новых медицинских технологий. 2012 Т. 19, № 4.С. 149–152.
8. Слянова М.В., Калягин А.Н., Щербаков Г.И., Зимина И.А. Амилоидоз в практике ревматолога // Сибирский медицинский журнал. 2009. №3. С. 150–152.
9. Соколовский Н.В., Козырев К.М., Закс Т.В. Морфологическая характеристика модели экспериментального генерализованного амилоидоза у крыс // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 23. С. 104–108.
10. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В., Кабисов О.Т., Пантелеева Н.В. Патологическая и гистоструктурная оценка модели системного экспериментального амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. Публикация 2-70. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2012-1/4159.pdf>.

11. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Закс Т.В. Способ профилактики экспериментальной кардиопатии. Патент на изобретение 2531139 С1, 30.04.2013. Заявка № 20142013120239/14, 2013.
12. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М., Кабисов О.Т. Способ моделирования экспериментальной амилоидной кардиопатии у крыс. Патент на изобретение 2556571 С1, 2015. Заявка №2013155856/14, 16.12.2013.
13. Чехоева Е.Т., Соколовский Н.В., Епхийев А.А. Способ моделирования экспериментальной амилоидной тиреопатии у крыс. Патент на изобретение 2732008 С1, 2020. Заявка № 2020114645, 14.04.2020.
14. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases: assessment, diagnosis, and referral // Heart. 2011. Vol. 97. P. 75–84.

References

1. Belikova AT, Brin VB, Kozyrev KM. Novaya model' eksperimental'nogo amiloidoza [A new model of experimental amyloidosis]. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2011;2(125):12-5. Russian.
2. Belikova AT, Brin VB, Kozyrev KM. Sposob profilaktiki sistemnogo amiloidoza i ego nefropaticheskoy formy u eksperimental'nyh zhitovnyh [A method for the prevention of systemic amyloidosis and its nephropathic form in experimental animals]. Russian Federation Patent na izobretenie № 2473134. 2013. Zayavka № 2011111891/14, 29.03.2011.
3. Brin VB, Belikova AT, Kozyrev KM. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhitovnyh [A method for modeling experimental amyloidosis in animals]. Russian Federation Patent na izobretenie 2446482 C1, 2012. Zayavka № 2010146365/14, 13.11.2010.
4. Brin VB, Belikova AT, Kozyrev KM. Sposob profilaktiki sistemnogo amiloidoza i ego nefropaticheskoy formy u eksperimental'nyh zhitovnyh [Method of prevention of systemic amyloidosis and its nephropathic form in experimental animals]. Russian Federetaion Patent na izobretenie № 247313. 2013. Zayavka № 2011112243/14, 30.03.2011.
5. Gabueva AA, Brin VB, Kozyrev KM. Funkcional'no-morfologicheskaya harakteristika novej modeli amiloidnoj nefropatii u krysov [Functional and morphological characteristics of a new model of amyloid nephropathy in rats]. Vestnik MANEB. 2010;15(2):77-80. Russian.
6. Gabueva AA, Brin VB, Kozyrev KM. Sposob profilaktiki sistemnogo amiloidoza i ego nefropaticheskoy formy u eksperimental'nyh zhitovnyh [Method of prevention of systemic amyloidosis and its nephropathic form in experimental animals]. Russian Federation Patent na izobretenie 2410764. C1, 2011. Zayavka № 2009137449/14, 09.10.2009.
7. Zaks TV, Brin VB, Kozyrev KM, Sokolovskij NV. Patofiziologicheskaya i gistostrukturnaya ocenka modeli kardipaticheskogo tipa eksperimental'nogo amiloidoza [Pathophysiological and histostructural assessment of a model of the cardiopathic type of experimental amyloidosis. The effect of melaxen]. Vliyanie melaksena. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2012;19(4):149-52. Russian.
8. Sklyanova MV, Kalyagin AN, SHCHerbakov GI, Zimina IA. Amiloidoz v praktike vracha [Amyloidosis in the practice of a rheumatologist]. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2009;3:150-2. Russian.
9. Sokolovskij NV, Kozyrev KM, Zaks TV. Morfologicheskaya harakteristika modeli eksperimental'nogo generalizovannogo amiloidoza u krysov [Morphological characteristics of the experimental generalized amyloidosis model in rats]. Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik. 2012;15(23):104-8. Russian.
10. Sokolovskij NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV, Kabisov OT, Panteleeva NV. Patofiziologicheskaya i gistostrukturnaya ocenka modeli sistemnogo eksperimental'nogo amiloidoza [Pathophysiological and histostructural assessment of the model of systemic experimental amyloidosis]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe izdanie. 2012;1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2012-1/4159.pdf>.
11. Sokolovskij NV, Brin VB, Kozyrev KM, Zaks TV. Sposob profilaktiki eksperimental'noj kardipatii [Method of prevention of experimental cardiopathy]. Russian Federetaion Patent na izobretenie № 2531139 S1, 30.04.2013. Zayavka № 20142013120239/14, 2013.
12. Sokolovskij NV, Brin VB, Kozyrev KM, Kabisov OT. Sposob modelirovaniya eksperimental'noj amiloidnoj kardipatii u krysov [A method for modeling experimental amyloid cardiopathy in rats]. Russian Federation Patent na izobretenie 2556571 S1, 2015. Zayavka №2013155856/14, 16.12.2013.
13. CHEkhoeva ET, Sokolovskij NV, Ephiev AA. Sposob modelirovaniya eksperimental'noj amiloidnoj tireopatii u krysov [Method for modeling experimental amyloid thyropathy in rats]. Russian Federation Patent na izobretenie 2732008 S1, 2020. Zayavka №2020114645, 14.04.2020.
14. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases: assessment, diagnosis, and referral. Heart. 2011;97:75-84.

Библиографическая ссылка:

Чехоева Е.Т., Соколовский Н.В., Галаванов Ч.Д. Гистоструктурная характеристика модели экспериментального тиреопатического амилоидоза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-6.pdf> (дата обращения: 09.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-6*

Bibliographic reference:

Chekhoeva ET, Sokolovsky NV, Galavanov ChD. Gistostrukturnaya harakteristika modeli jeksperimental'nogo tireopaticheskogo amiloidoza [Histostructural characteristic of the model experimental thyreopathic amyloidosis]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 09];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА
ПРИЕЗЖЕГО НАСЕЛЕНИЯ ЮГРЫ

О.Е. ФИЛАТОВА*, Е.Г. МЕЛЬНИКОВА**, Л.С. ШАКИРОВА*, Д.Ю. ХВОСТОВ**, С.И. ФАДЮШИНА**

*ФГУ «ФНЦ Научно-исследовательский институт системных исследований
Российской академии наук», Обособленное подразделение «ФНЦ НИИСИ РАН» в г. Сургуте,
ул. Базовая, д. 34, г. Сургут, 628400, Россия

**БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
ул. Ленина, д. 1, Сургут, 628400, Россия

Аннотация. Проблема увеличения продолжительности жизни человека на Севере РФ тесно связана с изучением состояния сердечно-сосудистой системы и в частности с состоянием нейровегетативного комплекса, ответственного за работу сердца. **Цель исследований** – изучение возрастной динамики параметров симпатической и парасимпатической систем у приезжих женщин северо-запада Сибири (Югры). **Объект и методы исследования.** В рамках Хельсинской декларации с помощью прибора «Элокс-01» обследовались три возрастные группы приезжих женщин Югры (проживающие на Севере более 10 лет). Строились матрицы парных сравнений выборок этих параметров и фазовые портреты на плоскости с координатами x_1 – параметр симпатической системы и x_2 – параметр парасимпатической системы. Нашлись площади псевдоаттракторов для этих параметров. **Результаты и их обсуждение.** Доказано отсутствие статистической устойчивости выборок в исследуемых группах, показано достоверное различие между площадью квазиаттракторов для этих трех возрастов. **Выводы.** Поскольку выборки неоднородны (эффект Еськова-Зинченко), то для изучения возрастных изменений нейровегетативной системы предлагается рассчитывать матрицы парных сравнений и площади псевдоаттракторов.

Ключевые слова: фазовые портреты, квазиаттракторы, женское население, эффект Еськова-Зинченко.

AGE DYNAMICS OF NEUROVEGETATIVE STATUS OF THE COMING POPULATION OF UGRA

O.E. FILATOVA*, E.G. MELNIKOVA**, L.S. SHAKIROVA*, D.YU. HVOSTOV**, S.I. FADYUSHINA**

*Federal Science Center Scientific-research Institute for System Studies of the Russian Academy of Sciences,
Bazovaya Str., 34, Surgut, 628400, Russia

**Surgut state University, Lenin pr., 1, Surgut, 628400, Russia

Abstract. The problem human life expectancy increasing in the North of the Russian Federation is closely related to the study of the cardiovascular system state and, in particular, with the state of the neurovegetative complex responsible for the work of the heart. **The research purpose** is to study the age-related dynamics of the sympathetic and parasympathetic systems parameters in women coming from the North-West of Siberia (Ugra). **Objet and methods.** Within the framework of the Declaration of Helsinki, using the Elox-01 device, three age groups of women coming from Ugra (living in the North for more than 10 years) were examined. Pairwise comparison matrices of these parameters samples, phase portraits on the plane with coordinates x_1 - parameter of the sympathetic system and x_2 - parameter of the parasympathetic system were built. The areas of pseudo-attractors for these parameters were found. **Results:** the absence of statistical stability of the samples in the studied groups was proved; a significant difference between the area of quasi attractors for these three ages was shown. **Conclusions.** Since the samples are heterogeneous (the Eskov-Zinchenko effect is observed), it is proposed to calculate Pairwise comparison matrices and the areas of pseudo-attractors to study age-related changes in the neurovegetative system.

Keywords: phase portraits, quasi-attractors, female population, Eskov-Zinchenko effect.

Введение. Работа и проживание на Севере РФ сопровождается напряжением различных функциональных систем организма человека и в первую очередь речь идет о *сердечно-сосудистой системе* (ССС). Важным блоком регуляции СССР (и ее работы) является *вегетативная нервная система* (ВНС), ее два основных блока: *симпатическая ВНС* (СВНС) и *парасимпатическая ВНС* (ПВНС). Правильная работа этих систем может обеспечить пролонгацию жизни человека на Севере и комфортную старость [3-9, 11, 14, 22, 23, 25].

Поскольку в физиологии СССР был открыт *эффект Еськова-Зинченко* (ЭЭЗ), который проявляется в отсутствии устойчивости выборок параметров СССР (как для одного испытуемого, так и для группы), то

мы сейчас выполняем исследования по изучению устойчивости выборок СВНС и ПВНС. Для трех разных возрастных групп женщин мы изучали поведение параметров СВНС – x_1 и ПВНС – x_2 в двумерном фазовом пространстве состояний (ФПС). Такой подход позволяет получить определенные интегративные показатели (в виде движения вектора состояния ВНС $x(t)=(x_1, x_2)^T$ [1-5, 11, 12, 17, 22, 24, 26]).

Объект и методы исследования. Исследования проводились на трех возрастных группах приезжих женщин Югры (проживающие более 10 лет на Севере РФ). Согласно Хельсинской декларации регистрация параметров СВНС – x_1 и ПВНС – x_2 производилась прибором «Элокс-01» за интервал 5 минут для каждого испытуемого. Полученные выборки значений x_1 и x_2 далее сравнивались в виде матриц парных сравнений (для каждой группы строились 2 матрицы размером 15×15), в которых находились числа k пар выборок с критерием Ньюмана-Кейлса $p \geq 0,05$ (такие две выборки можно было отнести к одной генеральной совокупности).

Всего было получено 6 матриц для СВНС и 6 матриц для ПВНС. Далее в координатах x_1 и x_2 (двумерное ФПС) для каждого испытуемого ЭВМ строила фазовые портреты и находились площади псевдоаттракторов (ПА). Внутри ПА непрерывно и хаотически двигался вектор $x(t)=(x_1, x_2)^T$, а площадь S для ПА находилась из вариационных размахов Δx_1 (для СВНС) и Δx_2 (для ПВНС). Строились сводные таблицы для всех 3-х групп и находились средние значения $\langle S_1 \rangle$, $\langle S_2 \rangle$ и $\langle S_3 \rangle$ для площадей ПА в таких двумерных ФПС.

В итоге, мы производили сравнения для k и для площадей S всех ПА для этих трех возрастных групп. Отдельно находились параметры x_1 и x_2 в рамках традиционного статистического подхода. Выявлялись возрастные различия полученных интегральных значений и строились математические модели возрастной динамики ВНС пришлого (женского) населения Югры.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего отметим, что отсутствие статистической устойчивости выборок параметров организма человека было исходно доказано в биомеханике, а затем это было доказано и в физиологии ССС, геронтологии. Однако параметры ВНС детальному изучению на ЭЭЗ еще не подвергались. Поэтому мы впервые сейчас показываем, что оба параметра (СВНС – x_1 и ПВНС – x_2) для всех трех возрастных групп не могут показывать статистическое совпадение (точнее, любые две выборки x_1 и x_2 двух испытуемых из одной группы почти невозможно отнести к одной генеральной совокупности). В этой связи возникает проблема выбора однородных групп уже по параметрам ВНС.

В табл. 1 мы представляем характерную матрицу парных сравнений x_1 для 15-ти обследуемых из 1-й возрастной группы. Очевидно, что число k пар имеющих общую генеральную совокупность в этой табл. 1 крайне мало. Аналогичные результаты мы наблюдали и в остальных 5-ти матрицах для x_1 и 6-ти матрицах для x_2 . Отметим, что во многих случаях для ПВНС в таких матрицах k_2 имело большие значения, чем k_1 для матриц СВНС. Однако в любом случае получить 95% однородности во всех наших исследованиях невозможно. Выборки, в основном, статистически не совпадают и это ограничивает возможности статистики в геронтологии [1-10, 12-16].

Таблица 1

Матрица парных сравнений выборок параметров симпатической ВНС младшей возрастной группы ($k_1=21$)

	1 R: 2932,9	2 R: 2086,3	3 R: 2674,4	4 R: 2406,1	5 R: 1296,1	6 R: 3248,4	7 R: 2091,7	8 R: 1539,7	9 R: 2185,2	10 R: 2832,5	11 R: 1768,6	12 R: 1705,8	13 R: 2721,3	14 R: 3654,2	15 R: 614,32
1		0,00	1,00	0,00	0,00	0,31	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
2	0,00		0,00	0,27	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,29	0,04	0,00	0,00	0,00
3	1,00	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
4	0,00	0,27	1,00		0,00	0,00	0,32	0,00	1,00	0,01	0,00	0,00	0,31	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00
6	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00
7	0,00	1,00	0,00	0,32	0,00	0,00		0,00	1,00	0,00	0,24	0,03	0,00	0,00	0,00
8	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00
9	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00		0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
10	1,00	0,00	1,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	1,00	0,00	0,00
11	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24	1,00	0,01	0,00		1,00	0,00	0,00	0,00
12	0,00	0,04	0,00	0,00	0,01	0,00	0,03	1,00	0,00	0,00	1,00		0,00	0,00	0,00
13	1,00	0,00	1,00	0,31	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00		0,00	0,00
14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
15	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	

С учетом реальности ЭЭЗ мы построили в двумерном фазовом пространстве состояний вектора $x(t)=(x_1, x_2)^T$ 90 фазовых портретов состояния ВНС для всех трех возрастных групп. На рис. 1 мы представляем характерные два фазовых портрета ВНС двух женщин (из 1-й возрастной группы и 3-й возрастной группы). Можно видеть, что размеры площадей псевдоаттракторов S_1 для ПА1 и S_2 для ПА2 различаются. Более того, различаются и координаты центров этих КА.

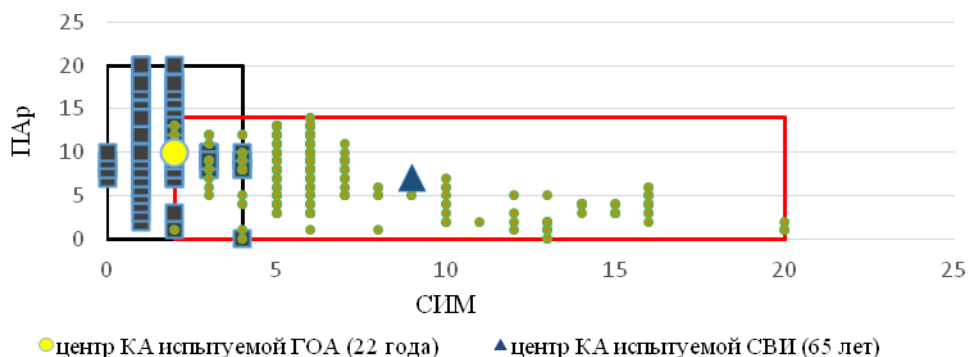


Рис. 1. Фазовые портреты состояния ВНС младшей возрастной группы приезжих (испытуемая ГОА (22 года) $S_1=16$ у.е.) и старшей возрастной группы приезжих (испытуемая СВИ (65 лет) $S_2=396$ у.е.)

В качестве итогового примера поведения площадей S для ПА всех 3-х возрастных групп мы представляем табл. 2, где представлены средние значения $\langle S_1 \rangle$ для младшей возрастной группы и $\langle S_2 \rangle$ для старшей группы (всего по 15 испытуемых). Такие S для этих двух сравниваемых групп. Площади S для ПА и координаты центров ПА могут объективно показывать (характеризовать) возрастные особенности ВНС.

Отметим, что сами параметры СВНС и ПВНС для этих возрастных групп с позиций статистики также демонстрируют различия. Это представлено на рис. 2, где вертикальные столбы показывают средние значения СВНС и ПВНС для этих трех возрастных групп. Очевидно (на рис. 2) нарастания показателя симпатической ВНС и представлена в рамках модели Ферхюльста-Пирла с насыщением.

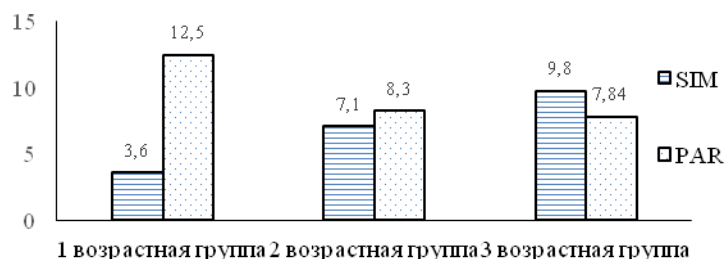


Рис. 2. Гистограмма усреднённых значений индекса активности SIM и PAR для ВНС в у.е. для разных возрастных групп женщин пришлое население

При этом нарастание СВНС описывается уравнением $dx_1/dt=(a-bx_1)x_2$ при условии, что параметры модели удовлетворяют неравенству $x_{10} \leq a/b$, где x_{10} начальное значение x_1 (для младшей возрастной группы). Наоборот, динамика поведения ПВНС – $x_2(t)$ описывается этим же сравнением, но начальное условие было $x_{20} \geq a/b$. В этом случае все данные по x_2 лежат выше отрицательной асимптоты $x_{c2} = a/b$. Иными словами мы имеем убывающую зависимость [4, 22, 23, 25].

В данных исследованиях доказано отсутствие статистической устойчивости выборок СВНС и ПВНС для группы одного (любого из трех) возраста испытуемого. Мы не можем получить однородную выборку (они статистически существенно различаются, $p < 0,00$). Это показали все 6 матриц для СВНС и 6 матриц для ПВНС. В итоге мы перешли к расчету параметров квазиаттракторов в двумерном фазовом пространстве состояний переменных СВНС – x_1 и ПВНС – x_2 .

Расчет параметров псевдоаттракторов показал, что сами площади S для ПА и их координаты центров существенно различаются для всех трех возрастных групп. Эти площади S являются количественной характеристикой состояния ВНС каждой возрастной группы. Это открывает новые перспективы для персонализированной медицины и экологии человека.

Анализ возрастной динамики средних значений x_1 и x_2 для этих трех групп показал, что ее можно описывать в рамках известных кривых с насыщением (уравнение Ферхюльста-Пирла $dx/dt=(a-bx)x$). Характерно, что СВНС описывается кривой с перегибом и асимптотой, которая достигается снизу. Однако

ПВНС описывается убывающей кривой (с асимптотой достигается сверху). Очевидно, что для разных групп населения Севера РФ эти уравнения будут иметь различные параметры. Мы изучали параметры ВНС приезжих женщин Югры [1-10, 12-18, 22].

Выводы. Детальное изучение выборок параметров СВНС и ПВНС показал, что имеется эффект Еськова-Зинченко. Это означает, что любая выборка уникальна и отсутствует статистическая устойчивость этих выборок. Из-за ЭЗ дальнейшее применение методов статистики не целесообразно – группы теряют однородность. Мы предлагаем использовать методы ТХС. Расчет площадей псевдоаттракторов (в координатах ПАР и СИМ) показал, что имеются различия в параметрах ВНС для всех трех возрастных групп. Старшая возрастная группа всегда показывает разное увеличение площади S для ПА (рис. 1). Это доказывает большие перспективы дальнейшего применения методов ТХС методов возрастной физиологии и геронтологии.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Денисова Л.А. Мнацаканян Ю.В., Хвостов Д.Ю., Салимова Ю.В. Новые методы изучения статистической устойчивости выборок кардиоинтервалов // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 133–136.
2. Галкин В.А., Еськов В.В., Пятин В.Ф., Кирасирова Л.А., Кульчицкий В.А. Существует ли стохастическая устойчивость выборок в нейронауках? // Новости медико-биологических наук. 2020. Т.20, №3. С. 126–132.
3. Еськов В.В. Математическое моделирование гомеостаза и эволюции *complexity*: монография. Тула: Издательство ТулГУ, 2016. 307 с.
4. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Филатова Д.Ю. Башкатова Ю.В. Хаос параметров гомеостаза сердечно-сосудистой системы человека. Самара: Изд-во ООО «Порто-Принт», 2018. 312 с.
5. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденеева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии. // Архив клинической медицины. 2020. Т.29, №3. С. 211–216.
6. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Мельникова Е.Г. Роль хаоса в регуляции физиологических функций организма / Под ред. А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Порто-принт», 2020. 248 с.
7. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Complexity: хаос гомеостатических систем / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: Изд-во ООО «Порто-принт», 2017. 388 с.
8. Еськов В.М., Галкин В.А., Филатова О.Е. Конец определенности: хаос гомеостатических систем / Под ред. Хадарцева А.А., Розенберга Г.С. Тула: изд-во Тульское производственное полиграфическое объединение, 2017. 596 с.
9. Еськов В.М., Мирошниченко И.В., Мнацаканян Ю.В., Журавлева А.Н. Проблема устойчивости гомеостатического регулирования функциональных систем организма // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 73–87.
10. Еськов В.М., Галкин В.А., Еськов В.В., Филатов М.А. Физические и живые системы различаются существенно // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 4. С. 52–59.
11. Еськов В.М., Галкин В.А., Пятин В.Ф., Филатов М.А. Организация движений: стохастика или хаос? / Под ред. Г.С. Розенберга. Самара: Издательство ООО «Порто-принт», 2020. 144 с.
12. Еськов В.М., Пятин В.Ф., Башкатова Ю.В. Медицинская и биологическая кибернетика: перспективы развития // Успехи кибернетики. 2020. Т.1, №1. С. 64–72.
13. Заславский Б.Г., Филатов М.А., Еськов В.В., Манина Е.А. Проблема нестационарности в физике и биофизике // Успехи кибернетики. 2020. Т. 2, №2. С. 61–67.
14. Козлова В.В., Филатов М.А., Шакирова Л.С., Еськов В.В. Новые подходы в измерении биосистем с позиций «Complexity» W. Weaver и «Fuzziness» L.A. Zadeh // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 83–93.
15. Прохоров С.А., Гумарова О.А., Монастырецкая О.А., Хвостов Д.Ю., Афаневич И.А. Нестабильные системы: проблема однородности групп // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 62–72.
16. Твердислов В.А., Манина Е.А. Возможны ли причинно-следственные связи в науках о биосистемах? // Вестник новых медицинских технологий. 2021. Т. 28, № 1. С. 64–68.
17. Филатов М.А., Григорьева С.В., Горбунов Д.В., Белошенко Д.В., Фадюшина С.И. Неоднородность разовых выборок параметров функциональных систем организма человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 2. С. 71–79.
18. Филатов М.А., Прохоров С.А., Ивахно Н.В., Головачева Е.А., Игнатенко А.П. Возможности моделирования статистической неустойчивости выборок в физиологии. // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 2. С. 120–124.
19. Филатова О.Е., Мельникова Е.Г., Афаневич К.А., Головачева Е.А., Фадюшина С.И. Сравнительная характеристика нейровегетативного статуса аборигенов – жителей Югры // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 1. С. 125–129.

20. Хадарцев А.А., Зинченко Ю.П., Галкин В.А., Шакирова Л.С. Эргодичность систем третьего типа // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2020. № 1. С. 67–75.
21. Зилов В.Г., Хадарцев А.А., Еськов В.М., Иляшенко Л.К. Новый эффект в физиологии нервно-мышечной системы человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167, № 4. С. 400–404.
22. Чемпалова Л.С., Трофимов В.Н., Мельникова Е.Г., Аксенова Ю.А., Пономарева Н.И. Нейро-вегетативная система приезжих жителей Югры в возрастном аспекте // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 4. С. 41–47.
23. Filatova O.E., Gudkov A.B., Eskov V.V., Chempalova L.S. The concept of uniformity of a group in human ecology // *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020. №2. P. 40–44.
24. Filatova O.E., Bashkatova Yu.V., Shakirova L.S., Filatov M.A. Neural network technologies in system synthesis // IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering 1047. 2021. № 01. P. 20–99. DOI:10.1088/1757-899X/1047/1/012099.
25. Khadartseva K.A., Filatov M.A., Melnikova E.G. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North // *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020. №7. P. 27–31.
26. Khadartsev A.A., Eskov V.M., Eskov V.V., Vokhmina J.V. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra // *Advances in Gerontology*. 2016. Vol.6, № 3. С. 191–197.

References

1. Bashkatova YuV, Denisova LA, Mnatsakanyan YuV, Hvastov DYu, Salimova YuV. Novye metody izucheniya statisticheskoy ustoychivosti kardiointervalov [New methods for studying statistical stability of cardiointervals]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2020;2:133-6. Russian.
2. Galkin VA, Es'kov VV, Pyatin VF, Kirasirova LA, Kul'chiczkiy VA. Sushhestvuet li stoxasticheskaya ustoychivost' vy'borok v neyronaukax? [Is there a stochastic stability of samples in neuroscience?]. *Novosti medikobiologicheskix nauk*. 2020;20(3):126-32. Russian.
3. Es'kov VV. Matematicheskoe modelirovanie gomeostaza i ehvolyuicii complexity: monografiya [Mathematical modeling of homeostasis and evolution of complexity: monograph]. Tula: izd-vo TulGU, 2016. Russian.
4. Eskov VV, Pyatin VF, Filatova DYu, Bashkatova YuV. Khaos parametrov gomeostaza serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka [Chaos of parameters of homeostasis of the human cardiovascular system]. Samara: «Porto-print»; 2018. Russian.
5. Eskov VV, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvinceva AYu. Problema standartov v medicine i fiziologii [The problem of standards in medicine and physiology]. *Arxiv klinicheskoy mediciny*. 2020;29(3):211-6. Russian.
6. Eskov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Melnikova EG. Rol haosa v regulyacii fiziologicheskix funkciy organizma. [The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body]. Samara: «Porto-print»; 2020. Russian.
7. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeostaticeskikh sistem [Complexity: chaos of homeostatic systems]. Samara: Izd-vo OOO «Portoprint»; 2017. Russian.
8. Es'kov VM, Galkin VA, Filatova OE. Konets opredelennosti: khaos gomeostaticeskikh sistem [The end of certainty: the chaos of homeostatic systems]. Tula: izd-vo Tul'skoe proizvodstvennoe poligraficheskoe ob"edinenie; 2017. Russian.
9. Es'kov VM, Miroshnichenko IV, Mnczakanyan YuV, Zhuravleva AN. Problema ustoychivosti gomeostaticeskogo regulirovaniya funkcional'ny'x sistem organizma [The sustainability problem of homeostatic regulation of functional systems]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2019;1:73-87. Russian.
10. Es'kov VM, Galkin VA, Eskov VV, Filatov MA. Fizicheskie i живые системы различаются существенно [Significant difference of physical and living systems]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2020;4:52-9. Russian.
11. Eskov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizaciya dvizhenij: stoxastika ili khaos? [Organization of movements: stochastics or chaos?]. Pod red. AA. Hadarceva, GS. Rozenberga. Samara: izd-vo OOO «Porto-print»; 2020. Russian.
12. Eskov VM, Pyatin VF, Bashkatova YuV. Medicinskaya i biologicheskaya kibernetika: perspektivy razvitiya. [Medical and biological cybernetics: perspectives of development]. *Uspexi kibernetiki*. 2020;1(1):64-72. Russian.
13. Zaslavskij BG, Filatov MA, Es'kov VV, Manina EA. Problema nestacionarnosti v fizike i biofizike [The problem of non-stationarity in physics and biophysics]. *Uspexi kibernetiki*. 2020;2(2):61-7. Russian.
14. Kozlova VV, Filatov MA, Shakirova LS, Es'kov VV. Novy'e podxody v izmerenii biosistem s

pozicij «Complexity» W. Weaver i «Fuzziness» L.A. Zadeh [New approaches in biosystems measuring from the position of W. Weaver's "COMPLEXITY" AND "FUZZINESS" by L.A. Zadeh]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;1: 83-93 Russian.

15. Proxorov SA, Gumarova OA, Monastyreczkaya OA, Xvostov DYU, Afanevich IA. Nestabil'ny'e sistemy: problema odnorodnosti grupp [Unstable systems: the problem of homogeneity of groups]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:62-72. Russian.

16. Tverdislov VA, Manina EA. Vozmozhny li prichinno-sledstvennyye svyazi v naukakh o biosistemakh? [Is it possible causal relationships in the sciences of biological systems?]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologii. 2021;1:64-8. Russian.

17. Filatov MA, Grigor'eva SV, Gorbunov DV, Beloshhenko DV, Fadyushina SI. Neodnorodnost' razovy'x vy'borok parametrov funkcional'ny'x sistem organizma cheloveka [Heterogeneity of one-time samples of parameters of functional systems of a human organism]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;2:71-9. Russian.

18. Filatov MA, Proxorov SA, Ivaxno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoy neustojchivosti vy'borok v fiziologii [Possibilities of modeling statistical instability of samples in physiology]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologii. 2020;27(2):120-4. Russian.

19. Filatova OE, Melnikova EG, Afanevich KA, Golovacheva EA, Fadyushina SI. Sravnitel'naya kharakteristika neyrovegetativnogo statusa aborigenov – zhitel'ev Yugry [Comparative characteristics of the neuro-vegetative status of natives population of Ugra]. Vestnik novykh meditsinskih tekhnologii. 2020;1:125-9. Russian.

20. Khadartsev AA, Zinchenko YuP, Galkin VA, Shakirova LS. Ergodichnost' sistem tret'ego tipa [Ergodicity of systems of the third type]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2020;1:67-75. Russian.

21. Zilov VG, Hadarcev AA, Es'kov VM, Iljashenko LK. Novyj jeffekt v fiziologii nervno-myshechnoj sistemy cheloveka [Novy jeffekt v fiziologii neuro-muscular system cheloveka [New effect in the physiology of the human neuromuscular system]. B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2019;167(4):400-4. Russian.

22. Chempalova LS, Trofimov VN, Mel'nikova EG, Aksenova YuA, Ponomareva NI. Nejrovegetativnaya sistema priezzhix zhitel'ev Yugry v vozrastnom aspekte [Neuro-vegetative system of visiting inhabitants of UGRA in the age aspect]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;4:41-7. Russian.

23. Filatova O., Gudkov AB, Eskov VV, Chempalova LS. The concept of uniformity of a group in human ecology. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2020;2:40-4.

24. Filatova OE, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Filatov MA. Neural network technologies in system synthesis. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2021;01:20-99 DOI:10.1088/1757-899X/1047/1/012099

25. Khadartseva KA, Filatov MA, Melnikova EG. The problem of homogenous sampling of cardiovascular system parameters among migrants in the Russian North. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2020;7:27-31.

26. Khadartsev AA, Eskov VM, Eskov VV, Vokhmina JV. Chaotic dynamics of cardio intervals in three age groups of indigenous and nonindigenous populations of Ugra. Advances in Gerontology. 2016;6(3):191-7.

Библиографическая ссылка:

Филатова О.Е., Мельникова Е.Г., Шакирова Л.С., Хвостов Д.Ю., Фадюшина С.И. Возрастная динамика нейровегетативного статуса приезжего населения Югры // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-7.pdf> (дата обращения: 18.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-7*

Bibliographic reference:

Filatova OE, Melnikova EG, Shakirova LS, Hvostov DYU, Fadyushina SI. Vozrastnaya dinamika nejrovegetativnogo statusa priezzhego naselenija Jugry [Age dynamics of neurovegetative status of the coming population of Ugra]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 18];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-7

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ
(*TANACETUM VULGRE L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ – *ASTERACEAL*)

В.В. ПЛАТОНОВ*, Г.Т. СУХИХ***, В.А. ДУНАЕВ**, А.А. ХАДАРЦЕВ**, Т.А. ЯРКОВА****,
Ф.С. ДАТИЕВА*****

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

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

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

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

*****ИМБИ Владикавказского научного центра РАН,
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, респ. Северная Осетия-Алания, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования – углубление наших знаний о вещественном составе органического вещества пижмы обыкновенной в дополнении к уже известным в литературе по фитотерапии последней, определение новых направлений фармакологического действия препаратов на ее основе, с привлечением метода хромато-масс-спектрометрии для подробного изучения химического состава этанольного экстракта пижмы обыкновенной. **Материалы и методы исследования.** Экстракция цветков пижмы обыкновенной осуществлялась этанолом в аппарате Сосклета. По окончании исчерпывающей экстракции этанол отгонялся на роторном испарителе типа *RE-52AA Rotary Evaporator*, остаток взвешивался и подвергался исследованию. Условия анализа: хромато-масс-спектрометрия осуществлялась с использованием газового хроматографа *GC-2010*, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMS Solution 4.11*. **Результаты и их обсуждение.** В сообщении приведены результаты исследования химического состава пижмы обыкновенной с привлечением хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 89 индивидуальных соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта для каждого соединения. Значительно расширен и уточнен список индивидуальных компонентов. Сделаны определенные предположения в отношении физиологического действия спиртового препарата пижмы обыкновенной с учетом особенностей его химического состава.

Ключевые слова: пижма обыкновенная, масс-спектрометрия, ИК–Фурье спектроскопия.

CHEMICAL COMPOSITION OF THE ETHANOL EXTRACT OF COMMON TANSY
(*TANACETUM VULGRE L.*, ASTROVE FAMILY - *ASTERACEAL*)

V.V. PLATONOV*, G.T. SUKHIKH***, V.A. DUNAIEV**, A.A. KHADARTSEV**, T.A. YARKOVA****,
F.S. DATIEVA*****

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

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

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

**** FSBEI HE "Moscow State University of Technology and Management named after K.G. Razumovsky
(PKU)", Zemlyanoy Val Str., 73, Moscow, 109004, Russia

***** IMBI "Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences",
Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, Rep. North Ossetia-Alania, 362025, Russia

Abstract. The research purpose is to deepen our knowledge of the material composition of the organic matter of common tansy in addition to those already known in the literature on phytotherapy, as well as to determine new directions of the pharmacological action of drugs based on it, using the method of chromatography-mass spectrometry for a detailed study of the chemical composition of the ethanol extract of the common tansy. **Materials and research methods.** The flowers of common tansy were extracted with ethanol in a Sosklet apparatus. At the end of the exhaustive extraction, ethanol was distilled off on a RE-52AA Rotary Evaporator. The residue was weighed and analyzed. Analysis conditions: gas chromatography-mass spectrometry was carried out using a GC-2010 gas chromatograph connected to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer run-

ning the GCMS Solution 4.11 software. **Results and its discussion.** The report contains the results of a study of the chemical composition of common tansy using gas chromatography-mass spectrometry. This made it possible to identify 89 individual compounds for which the quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained. The structure-group composition of the extract was calculated for each compound. The list of individual components has been significantly expanded and refined. Certain assumptions have been made regarding the physiological effect of an alcoholic preparation of common tansy, taking into account the peculiarities of its chemical composition.

Keywords: common tansy, mass spectrometry, FTIR spectroscopy.

Лекарственным сырьем являются собранные в начале цветения и высушенные соцветия (цветки) дикорастущих растений.

Согласно [4, 6, 11, 12] препараты пижмы обыкновенной содержат эфирное масло (до 2%), главным компонентом которого являются бициклические терпеновые кетоны (α - и β -туйон), а также флавоноиды: акацетин, генкванин, хризоэриол, диосметин, лютеолин, кверцетин, изорамнетин, фенолкарбоновые кислоты – кофейная, хлорогеновая, изохлорогеновая; оксикумарины: скополетин и умбеллифенон, дубильные вещества; органические кислоты, горечи, представленные смесью более чем 10 сесквитерпеновых лактонов эвдесманового и гермакранового ряда, в том числе танахином, тавулином, тамиринном, танацетином, хризанином, реинозином и др. [2, 9, 10, 14]

Препараты пижмы обыкновенной оказывают противоглистное действие, обусловленное туйоном и сесквитерпеновыми лактонами; обладают противовоспалительными, спазмолитическими и желчегонными свойствами, обусловленными полифенольными соединениями, вызывающими расслабление гладкой мускулатуры желчевыводящих путей и кишечника, устраняя спазмы различного происхождения. Полифенолы пижмы эффективны при экспериментальном гепатите, способствуют восстановлению морфологии печени.

В народной медицине препараты пижмы обыкновенной используются при нервных расстройствах, спазмах желудка, при головных болях, в качестве диуретика, при подагре, мочекаменной болезни, как средство против глистов и цепня, а также для удаления перхоти. Теплые ножные ванны используются при судорогах ног, подагре, болях в суставах, вывихах, ушибах [1, 3, 5, 7, 8, 13].

Цель исследования – изучение химического состава органического вещества пижмы обыкновенной методами экстракции, ИК–Фурье спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии, рентгенофлуоресцентного анализа, с целью подтверждения имеющихся литературных сведений и углубление знаний о химическом составе органического вещества пижмы обыкновенной.

Материалы и методы исследования. Экстракция цветков пижмы обыкновенной осуществлялась этанолом в аппарате Сосклета. По окончании исчерпывающей экстракции этанол отгонялся на ротонном испарителе типа *RE-52AA Rotary Evaporator*, остаток взвешивался и подвергался исследованию. Условия анализа: хромато-масс-спектрометрия осуществлялась с использованием газового хроматографа *GC-2010*, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром *GCMS-TQ-8030* под управлением программного обеспечения (ПО) *GCMS Solution 4.11*.

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

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

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма этанольного экстракта пижмы обыкновенной приведена на рис. 1.

Идентифицированные соединения и их количественное содержание даны в табл.

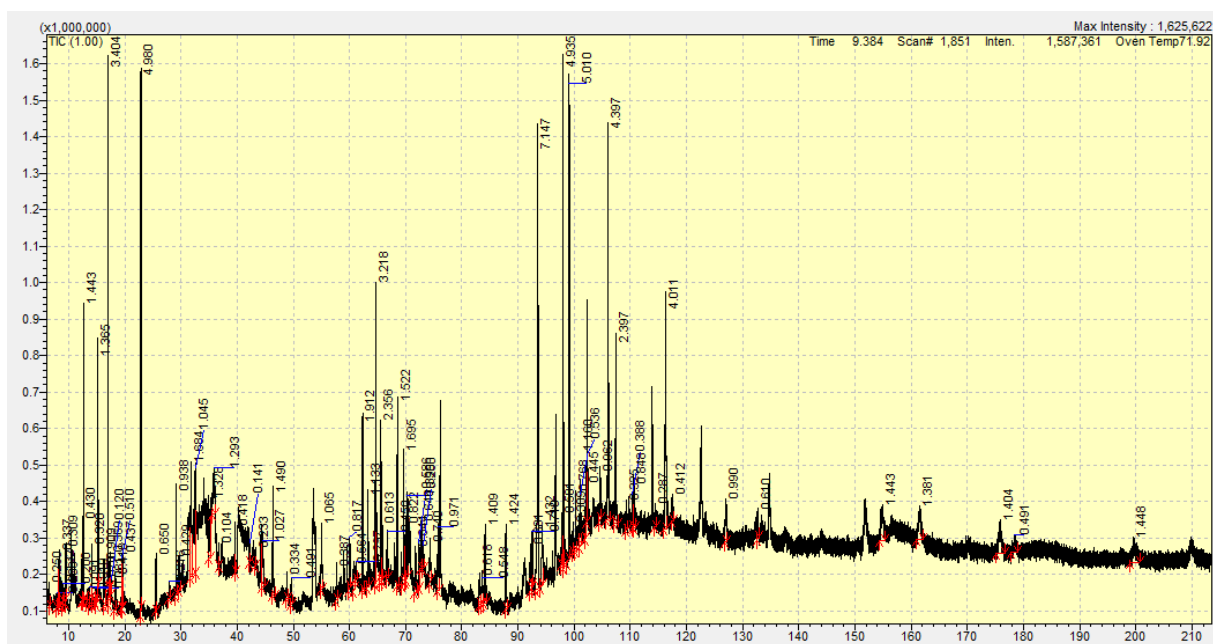


Рис. 1. Хроматограмма этанольного экстракта пижмы

Таблица

Идентифицированные соединения и их количественное определение

№	Retention time	Area %	Compound Name
1	6.513	0.25	Butanoic acid, 2-methyl-
2	7.887	0.21	Ethyl orthoformate
3	8.263	0.34	2-Butenoic acid, 2-methyl-, (Z)-
4	8.853	0.13	(1S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene
5	9.038	0.20	Ethanedione, di(2-pyrrolidinyl)-
6	9.485	0.31	Camphene
7	12.391	0.43	Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-
8	12.622	1.45	Eucalyptol
9	13.217	0.09	Benzene, [(methoxymethoxy)methyl]-
10	13.606	0.07	gamma-Terpinene
11	14.119	0.32	Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.)-
12	14.663	0.02	trans-Linalool oxide (furanoid)
13	14.805	0.08	Phenol, 2-methoxy-
14	15.200	1.38	1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-
15	16.270	0.92	Ethyl(dimethyl)isopropoxysilane
16	16.990	3.43	(+)-2-Bornanone
17	17.343	0.37	1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane
18	17.549	0.12	Ethanamine, N-pentylidene-
19	18.313	0.42	endo-Borneol
20	19.445	0.51	3-Hexen-1-ol benzoate
21	19.570	0.44	alpha-Terpineol
22	22.842	5.02	1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-, 2-aminobenzoate
23	25.545	0.65	Acetic acid, 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester
24	27.954	0.22	2-Methoxy-4-vinylphenol
25	29.105	0.94	3,7-Octadiene-2,6-diol, 2,6-dimethyl-
26	31.814	1.70	Nerolidol 2
27	32.623	1.05	1,7-Octadiene-3,6-diol, 2,6-dimethyl-
28	35.297	1.34	Oxirane, [(2-propenyloxy)methyl]-
29	35.814	1.30	1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-
30	36.715	0.10	Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-
31	39.601	0.42	Caryophyllene oxide
32	42.189	0.14	Cubanol

Продолжение таблицы

33	43.224	0.23	3-Deoxy-d-mannoic lactone
34	44.570	1.04	1-Naphthalenol, decahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethylidene)-, [1R-(1.alpha.,4a.beta.,8a.alpha.)]-
35	46.347	1.50	7-epi-cis-sesquisabinene hydrate
36	48.829	0.34	Cyclopentanone, 3-[3,5-decadienyl]-, (Z,Z)-
37	49.629	0.49	Benzene, (4,5,5-trimethyl-1,3-cyclopentadien-1-yl)-
38	55.030	1.07	trans-Z.alpha.-Bisabolene epoxide
39	57.675	0.39	3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol
40	60.019	0.82	1-Oxaspiro[2.5]octane, 5,5-dimethyl-4-(3-methyl-1,3-butadienyl)-
41	60.739	0.57	n-Tridecan-1-ol
42	61.180	0.30	Dodecane, 1-iodo-
43	62.322	1.93	Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-
44	63.289	1.14	Androstan-17-one, 3-ethyl-3-hydroxy-, (5.alpha.)-
45	64.662	3.24	n-Hexadecanoic acid
46	65.564	2.37	cis-Z.alpha.-Bisabolene epoxide
47	65.790	0.62	Tridecanol, 2-ethyl-2-methyl-
48	66.686	0.45	Ethanol, 2-(9-octadecenyloxy)-, (Z)-
49	68.521	1.53	Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-
50	69.629	1.71	1-Hexadecanol
51	69.991	0.83	5-Eicosene, (E)-
52	70.317	1.40	Decane, 2,3,5,8-tetramethyl-
53	71.757	0.85	6,9-Octadecadienoic acid, methyl ester
54	72.390	0.59	Cyclododecyne
55	72.743	0.65	8,11,14-Eicosatrienoic acid, (Z,Z,Z)-
56	73.131	0.25	Erucic acid
57	74.314	0.75	Pentadecanoic acid
58	75.769	0.98	Z-5-Nonadecene
59	83.165	0.62	Pentadec-7-ene, 7-bromomethyl-
60	83.570	0.55	Pentafluoropropionic acid, heptadecyl ester
61	84.152	1.42	Octadecane
62	87.878	1.43	Heptasiloxane, hexadecamethyl-
63	92.208	0.69	Bromoacetic acid, octadecyl ester
64	92.529	0.72	Nonane, 5-(1-methylpropyl)-
65	93.514	7.23	(2,3-Diphenylcyclopropyl)methyl phenyl sulfoxide, trans-
66	94.297	1.44	Retinal
67	97.770	0.59	Cyclohexane, [6-cyclopentyl-3-(3-cyclopentylpropyl)hexyl]-
68	98.023	4.97	2-methyloctacosane
69	99.107	5.05	Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester
70	100.270	0.77	Rhodopin
71	101.123	1.17	Octadecane, 2-methyl-
72	102.040	0.45	9-Hexacosene
73	102.239	0.54	Heneicosane
74	104.561	0.97	Tetratetracontane
75	106.057	4.43	Hexacosane
76	107.406	2.42	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
77	109.242	0.33	Octadecane, 3-methyl-
78	110.404	0.39	1-Nonadecene
79	110.618	0.85	Hexadecane, 4-methyl-
80	114.540	0.29	4,8-Propanoborepino[1,2-b][1,2,5]oxadiborole, 2,3,3a-triethyloctahydro-
81	116.284	4.04	Pentatriacontane
82	117.534	0.41	3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene
83	126.987	1.00	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate
84	132.692	0.61	Tetrapentacontane
85	154.858	1.45	Acetic acid, 3-hydroxy-7-isopropenyl-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl ester
86	161.492	1.39	(1S,6R,9S)-5,5,9,10-Tetramethyltricyclo[7.3.0.0(1,6)]dodec-10(11)-ene
87	175.823	1.41	Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane
88	178.473	0.50	Lup-20(29)-en-3-ol, acetate, (3.beta.)-
89	199.637	1.46	Betulin

Данные табл. были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Основу экстракта составляют углеводороды (30.15), (масс. % от экстракта), среди которых преобладают *n*-изоалканы от C_{13} до C_{54} – (21.75%), остальное алкены, алкины (3.27) и арены (1.11) %. На долю стероидных соединений приходится (масс. % от экстракта) – 19.97%: *Betulin* (1.46); *Retinol* (1.44); *cis-Z- α -Bisabolene epoxide* (2.37); *Androstan-17-one, 3-ethyl-3-hydroxy-*, (5. α) – (1.14); *Rhodopin* (0.77); *Cholest-5-en-3-ol* (3. β)-, *carbonochloridate* (1.0) и др.

Эфиры различных карбоновых кислот составляют – 14.77%; значительно содержание эфиров: *Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester*; *1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-, 2-aminobenzoate*; *Bromoacetic acid, octadecyl ester*.

Среди карбоновых кислот доминируют *n-Hexadecanoic acid* и *Pentadecanoic acid*. Также присутствуют непредельные кислоты типа *8,11,14-Eicosatrienoic acid* и *Erucic acid*, содержащих в цепи 3 и 1 двойных связей, соответственно. Общее содержание карбоновых кислот – 5.48 (масс. % от экстракта).

Весьма значительно содержание различных по структуре спиртов – 12.47 (масс. % от экстракта), среди которых на долю непредельных приходится – (3.37%), предельных (2.90) и терпеновых (2.70). Присутствие последних характерно именно для органического вещества пижмы обыкновенной (*endo-Borneol*, *α -Terpineol*, *Nerolidol* (2), *Cubanol*).

Предельные спирты представлены: *n-Tridecan-1-ol*; *1-Hexadecanol*.

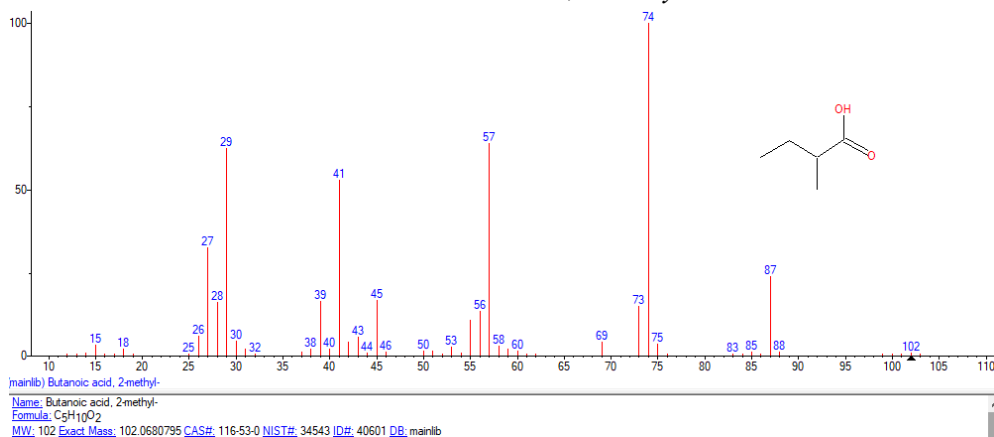
Содержание кетонов и фенолов незначительно (3.97) и (0.30), (масс. % от экстракта), соответственно. Фенолы представлены: *2-Methoxy-Phenol* и *2-Methoxy-4-vinylphenol*.

Практически отсутствуют гликозиды и альдегиды.

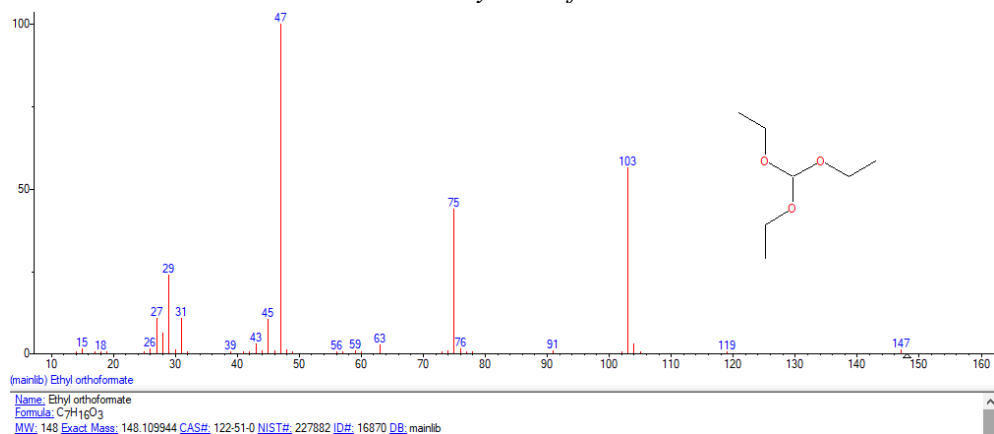
Можно сделать предположение, что физиологическое действие препаратов пижмы определяется, в основном, стероидными и терпеновыми соединениями.

Структуры соединений и их масс-спектры приведены на рис. 2.

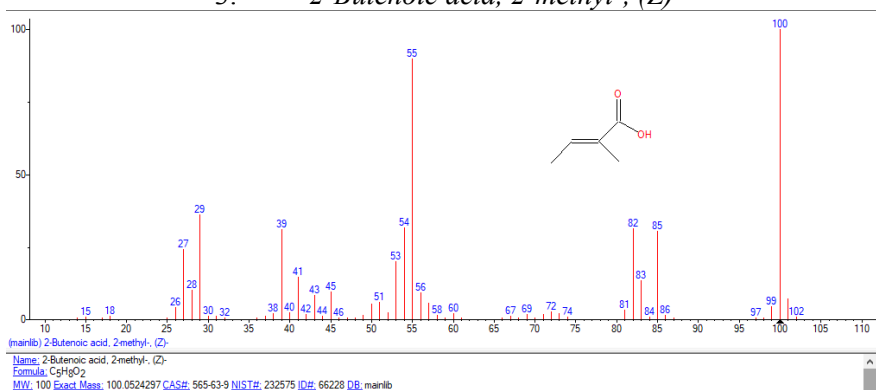
1. *Butanoic acid, 2-methyl-*



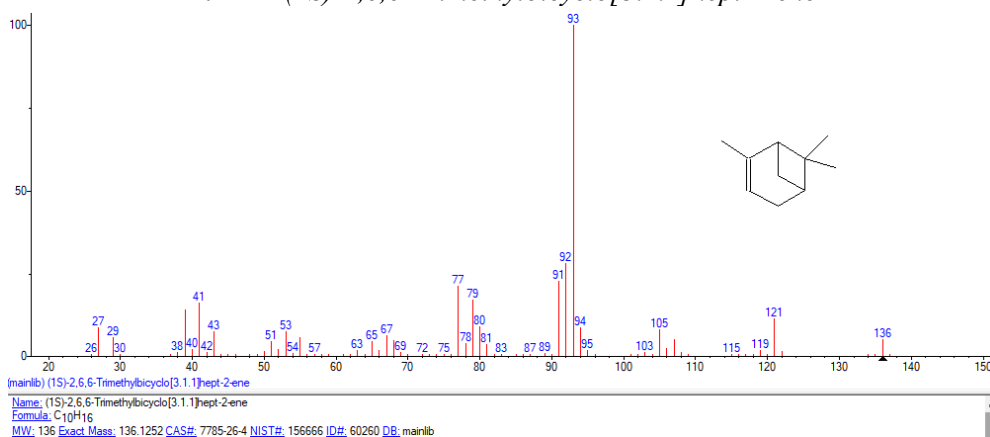
2. *Ethyl orthoformate*



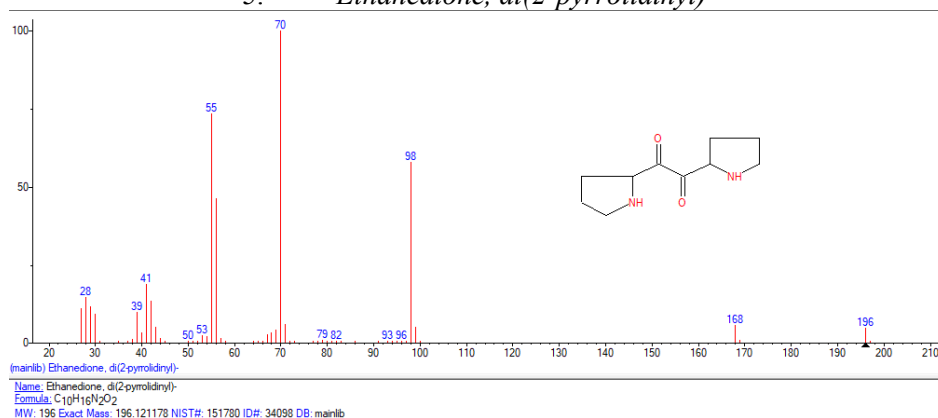
3. 2-Butenoic acid, 2-methyl-, (Z)-



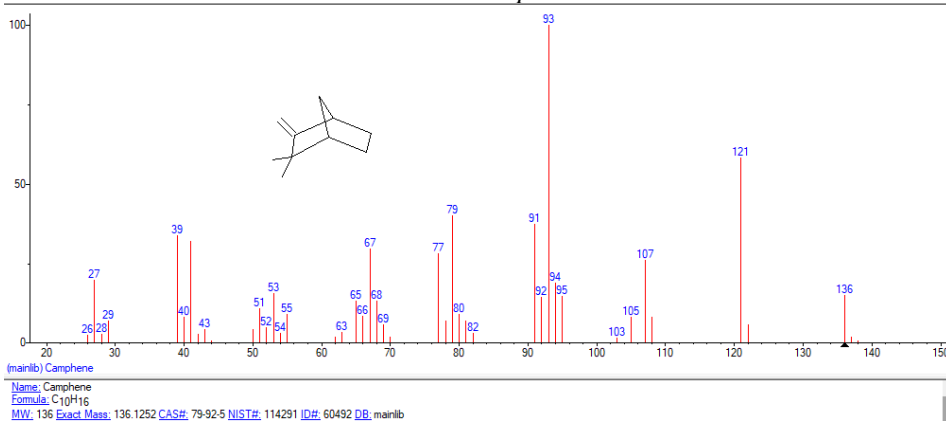
4. (1S)-2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ene



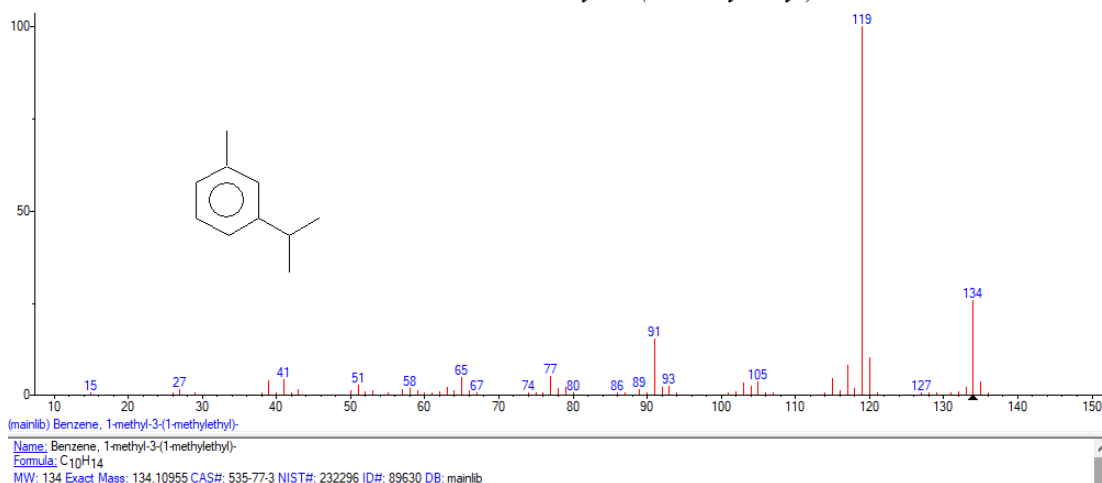
5. Ethanedione, di(2-pyrrolidinyl)-



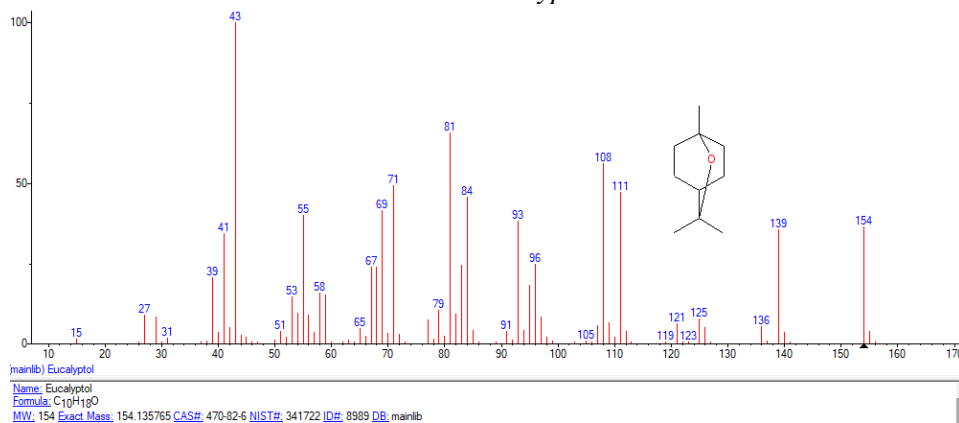
6. Camphene



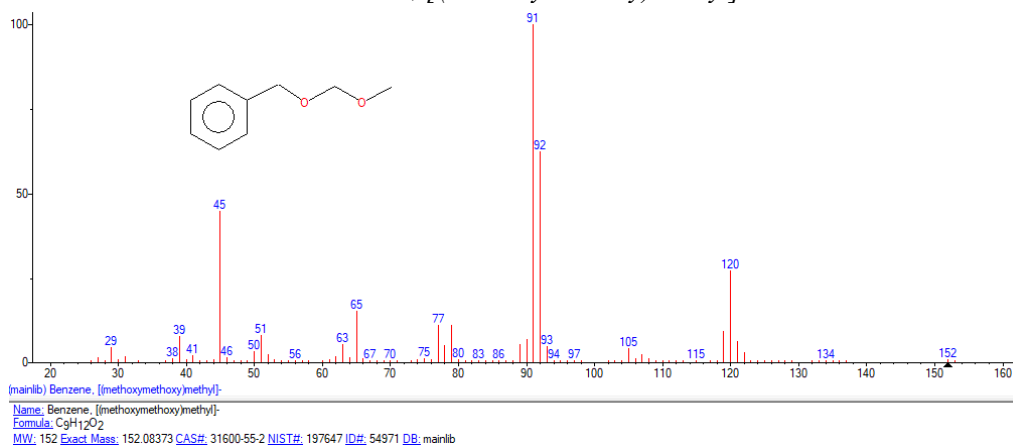
7. Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-



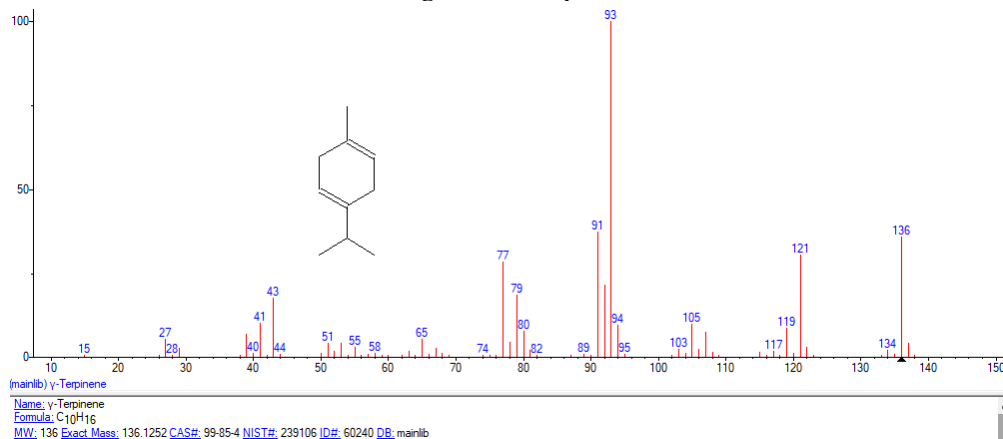
8. Eucalyptol



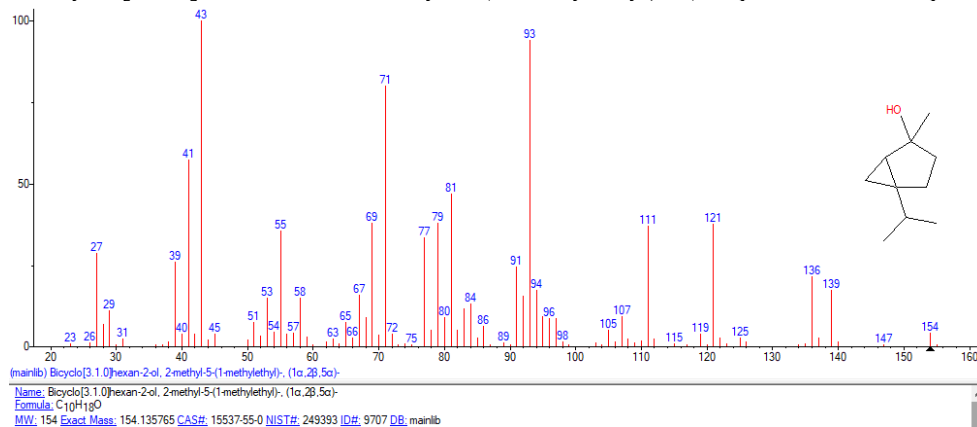
9. Benzene, [(methoxymethoxy)methyl]-



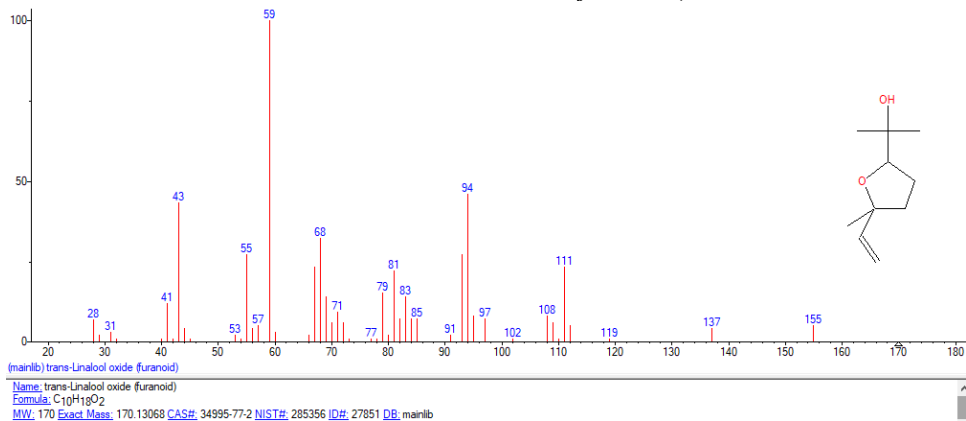
10. *gamma*-Terpinene



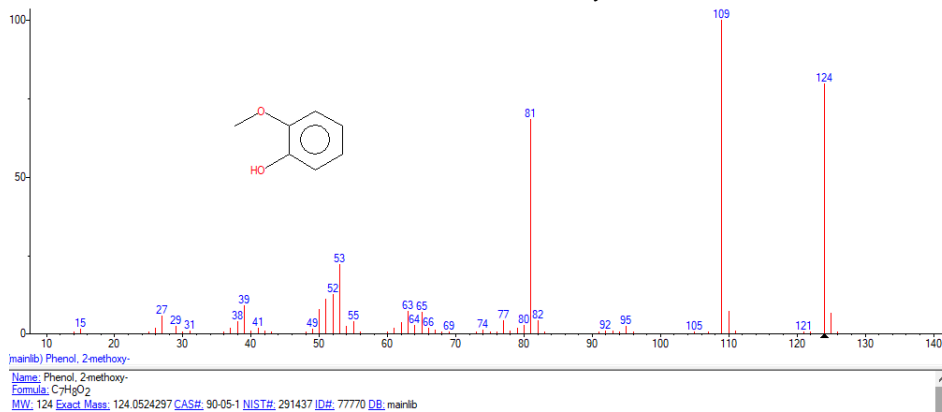
11. Bicyclo[3.1.0]hexan-2-ol, 2-methyl-5-(1-methylethyl)-, (1.alpha.,2.beta.,5.alpha.)-



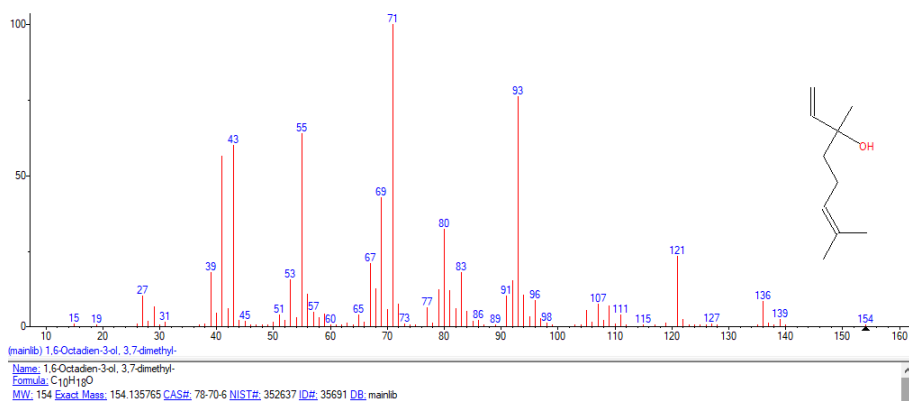
12. *trans*-Linalool oxide (furanoid)



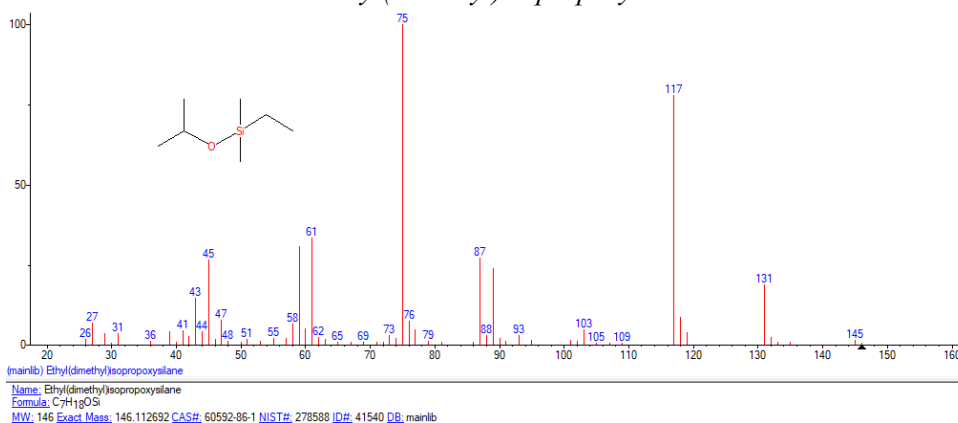
13. Phenol, 2-methoxy-



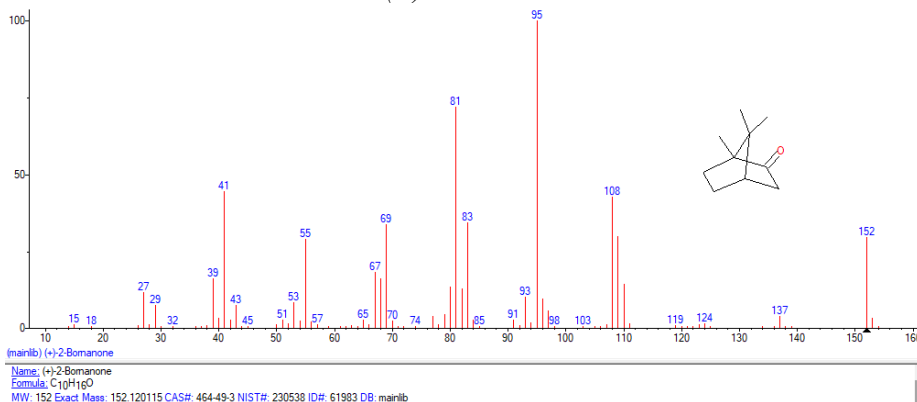
14. 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-



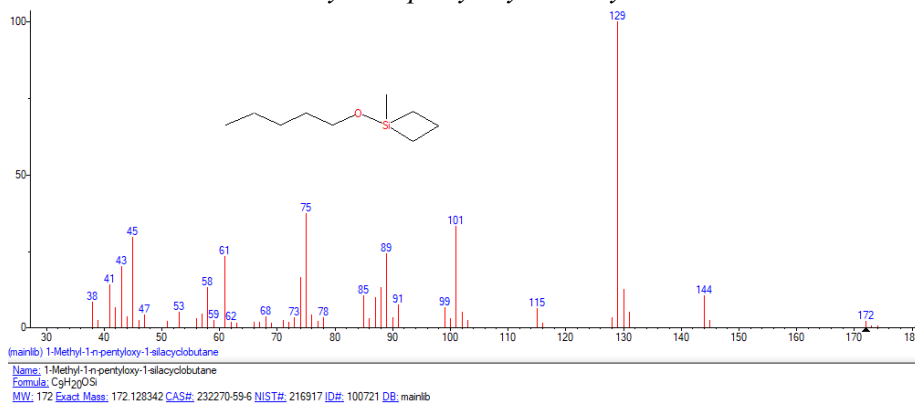
15. Ethyl(dimethyl)isopropoxysilane



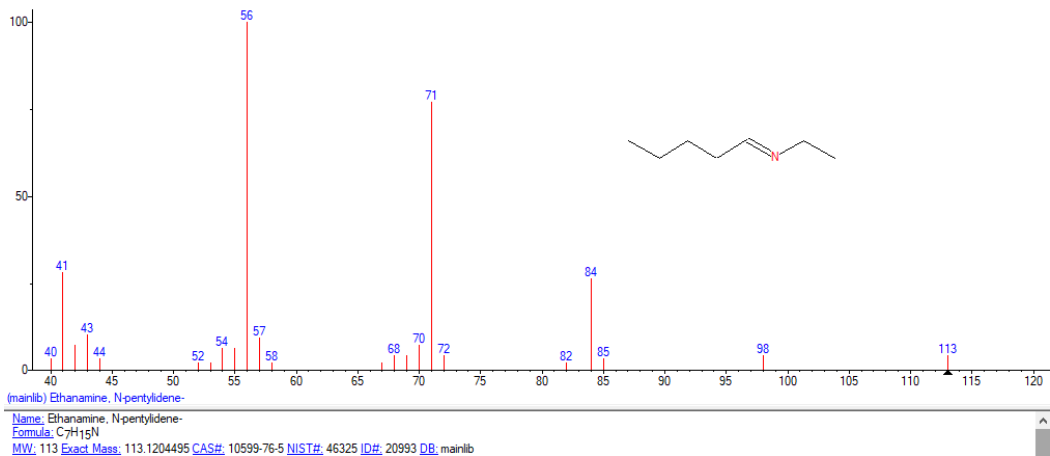
16. (+)-2-Bornanone



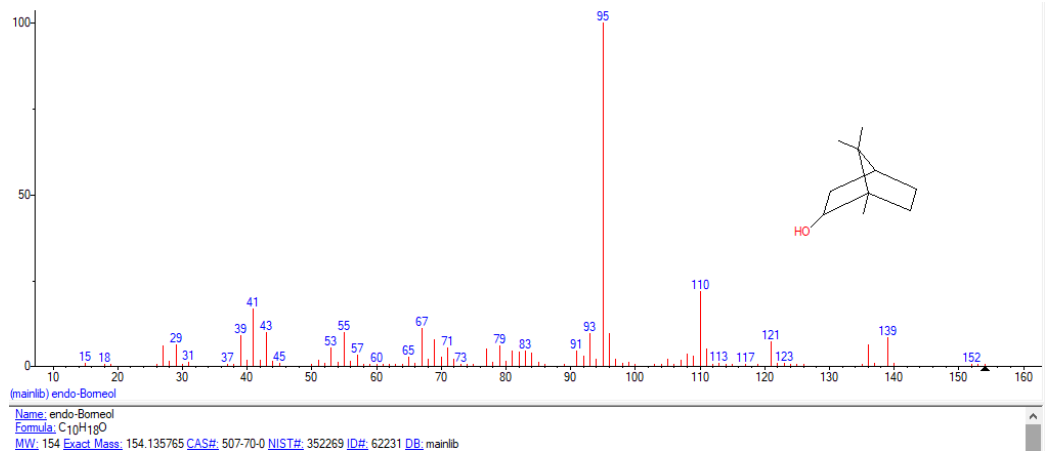
17. 1-Methyl-1-n-pentyloxy-1-silacyclobutane



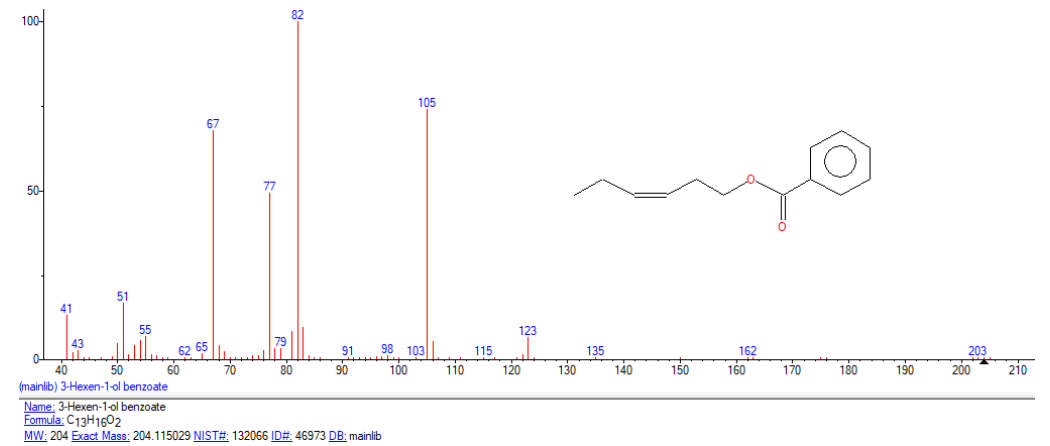
18. Ethanamine, N-pentylidene-



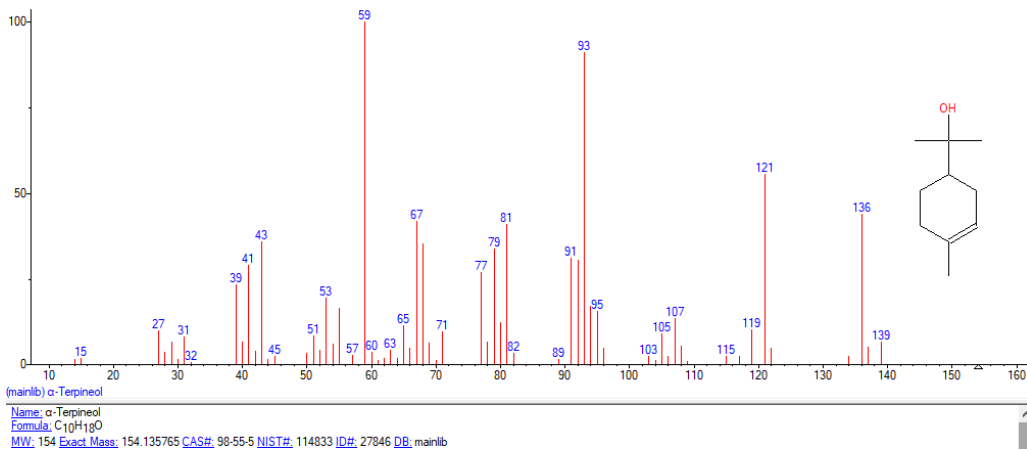
19. *endo*-Borneol



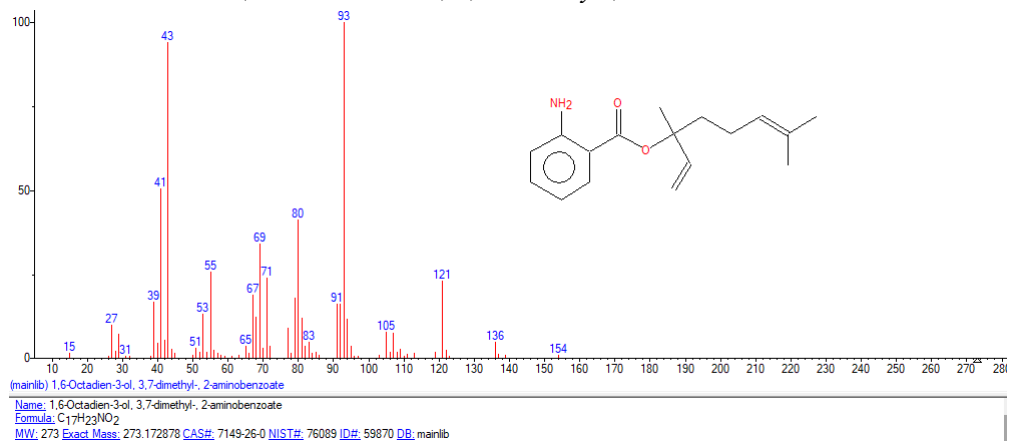
20. 3-Hexen-1-ol benzoate



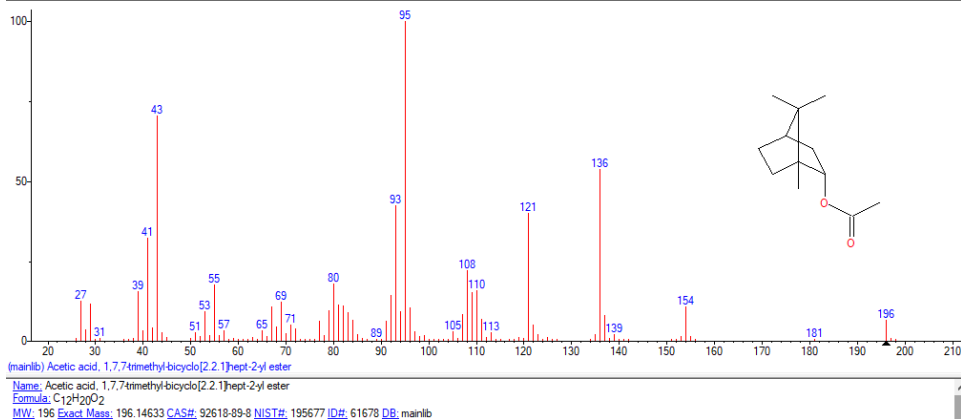
21. *alpha*-Terpineol



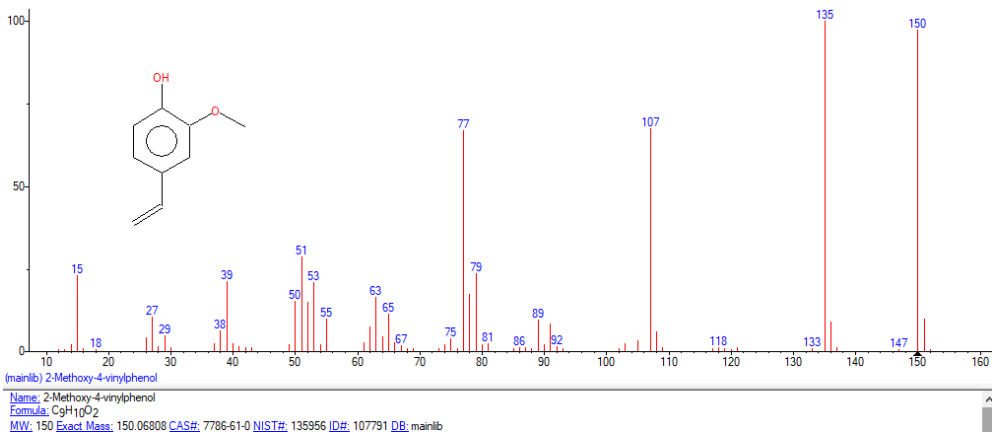
22. 1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-, 2-aminobenzoate



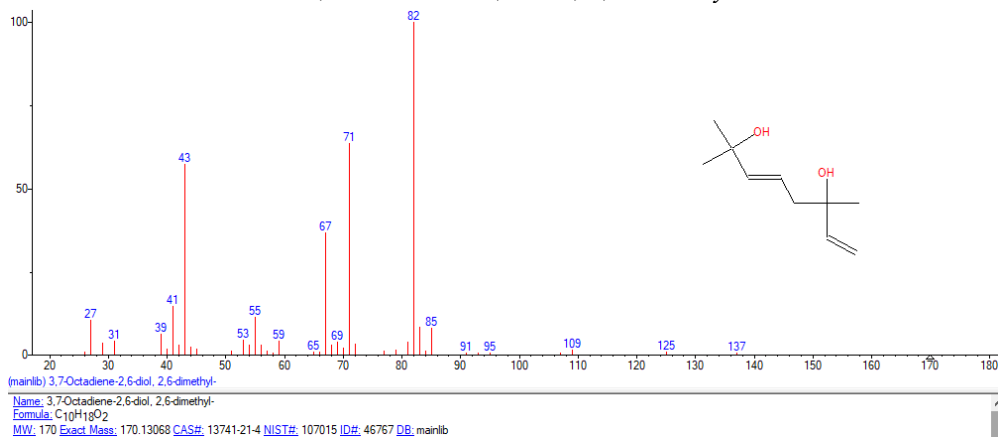
23. Acetic acid, 1,7,7-trimethyl-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl ester



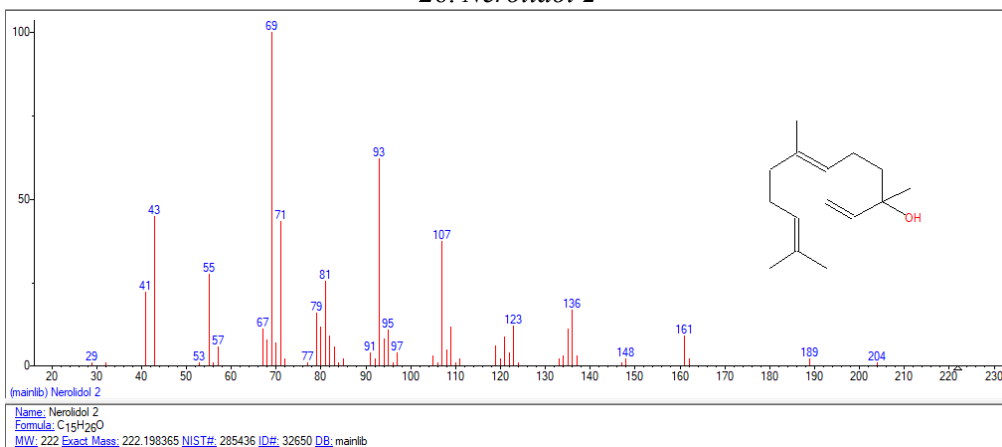
24. 2-Methoxy-4-vinylphenol



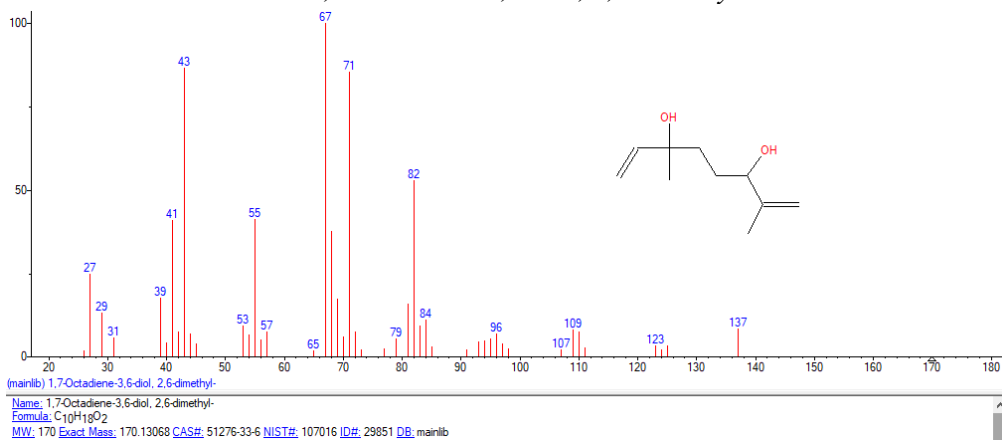
25. 3,7-Octadiene-2,6-diol, 2,6-dimethyl-



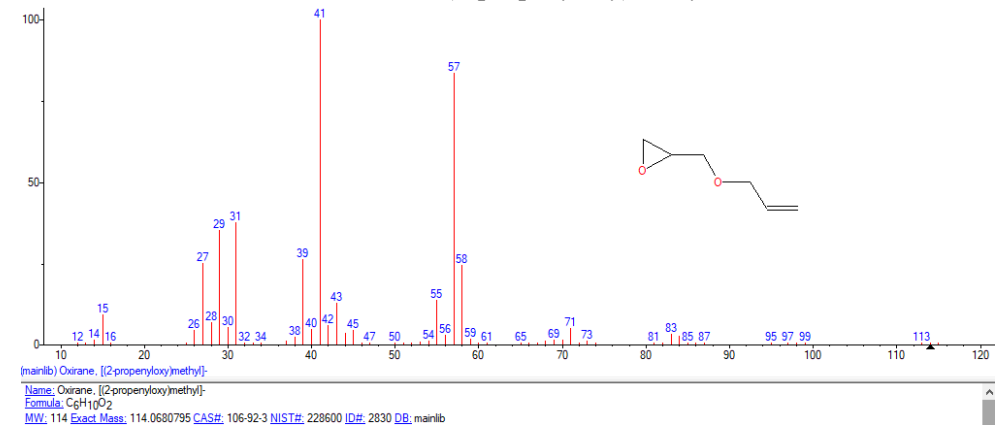
26. Nerolidol 2



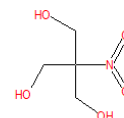
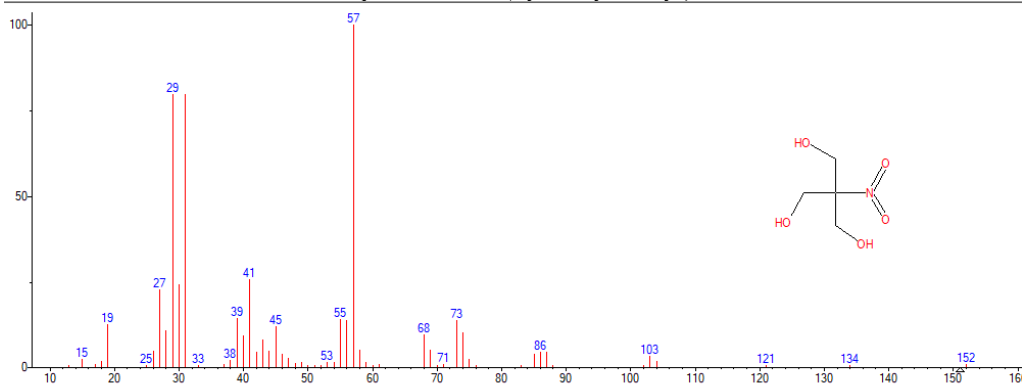
27. 1,7-Octadiene-3,6-diol, 2,6-dimethyl-



28. Oxirane, [(2-propenyloxy)methyl]-



29. *1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-*



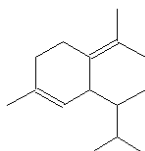
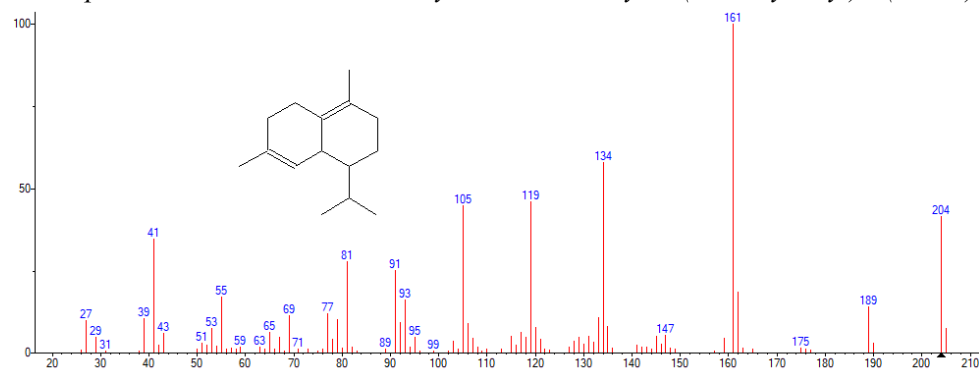
(mainlib) 1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-

Name: 1,3-Propanediol, 2-(hydroxymethyl)-2-nitro-

Formula: C₄H₉NO₅

MW: 151 Exact Mass: 151.048073 CAS#: 126-11-4 NIST#: 76497 ID#: 21490 DB: mainlib

30. *Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-*



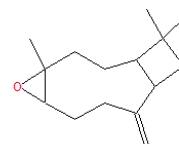
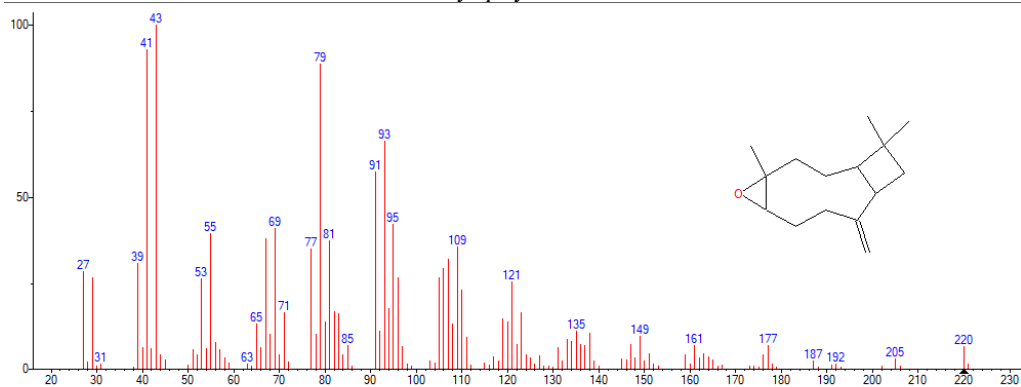
(mainlib) Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-

Name: Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-

Formula: C₁₅H₂₄

MW: 204 Exact Mass: 204.1878 CAS#: 483-76-1 NIST#: 69486 ID#: 133292 DB: mainlib

31. *Caryophyllene oxide*



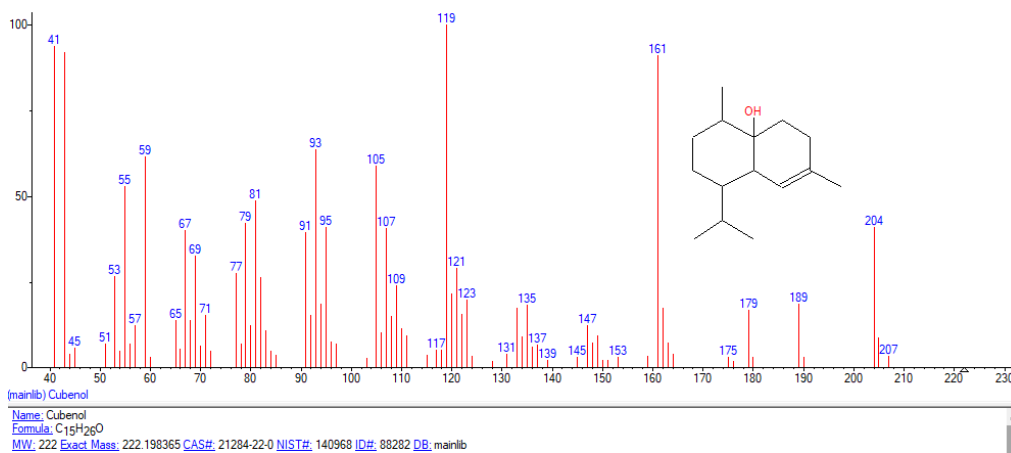
(mainlib) Caryophyllene oxide

Name: Caryophyllene oxide

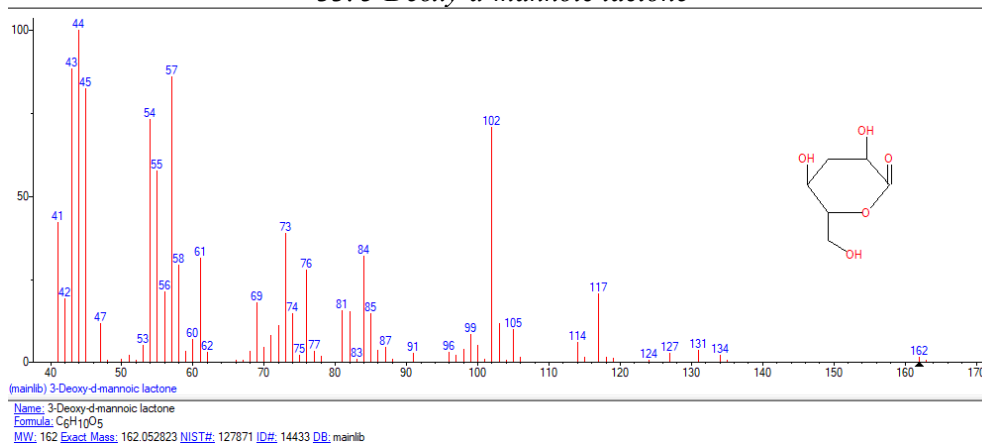
Formula: C₁₅H₂₄O

MW: 220 Exact Mass: 220.182715 CAS#: 1139-30-6 NIST#: 156329 ID#: 5928 DB: mainlib

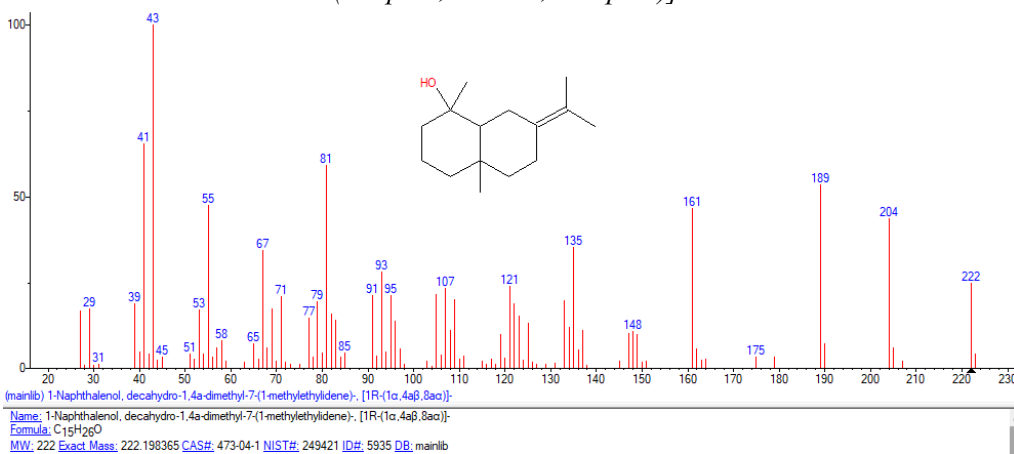
32. *Cubenol*



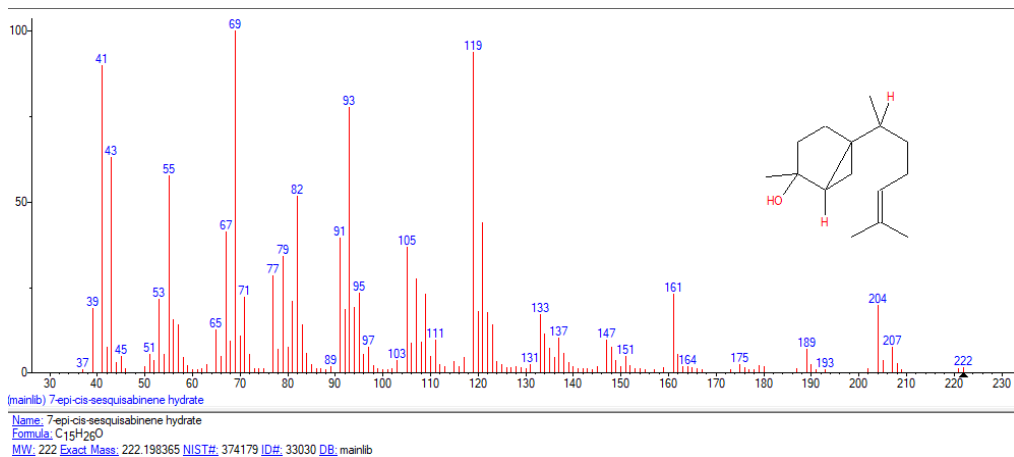
33. 3-Deoxy-d-mannonic lactone



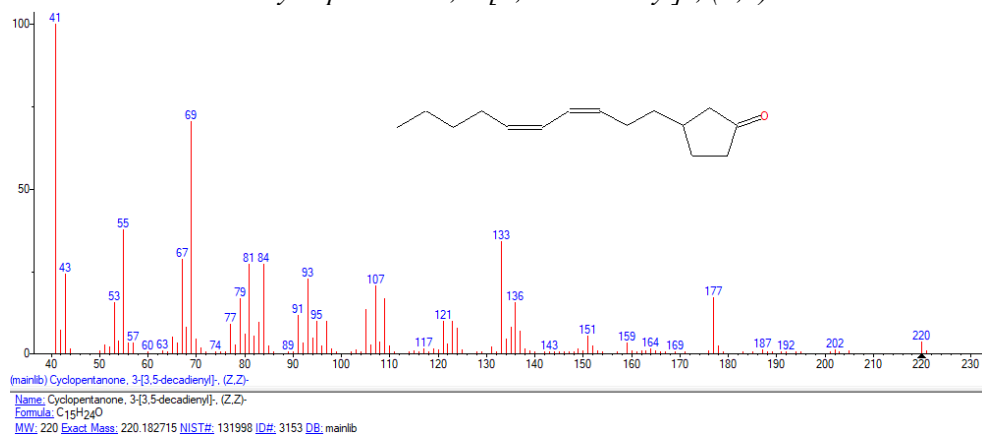
34. 1-Naphthalenol, decahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethylidene)-, [1R-(1.alpha.,4a.beta.,8a.alpha.)]-



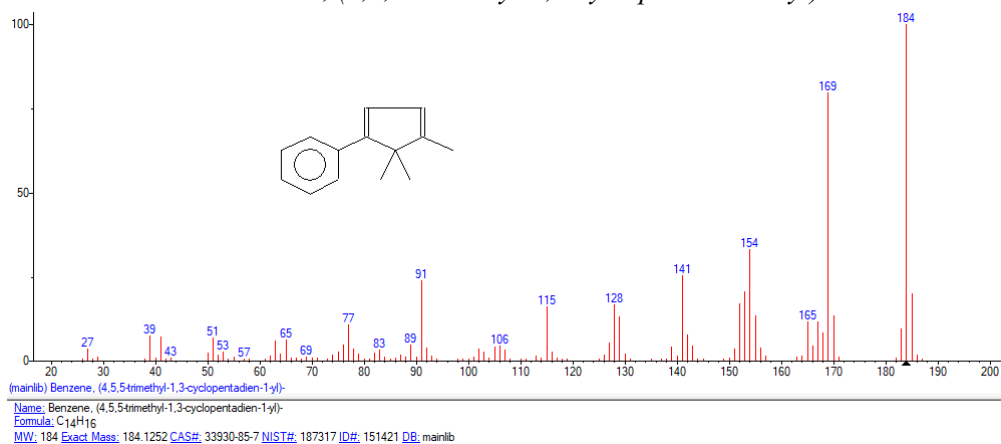
35. 7-epi-cis-sesquisabinene hydrate



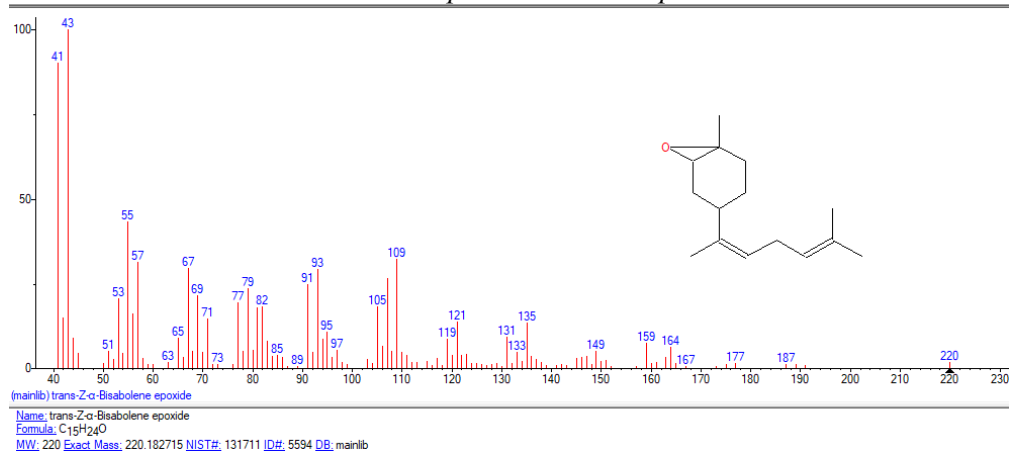
36. Cyclopentanone, 3-[3,5-decadienyl]-, (Z,Z)-



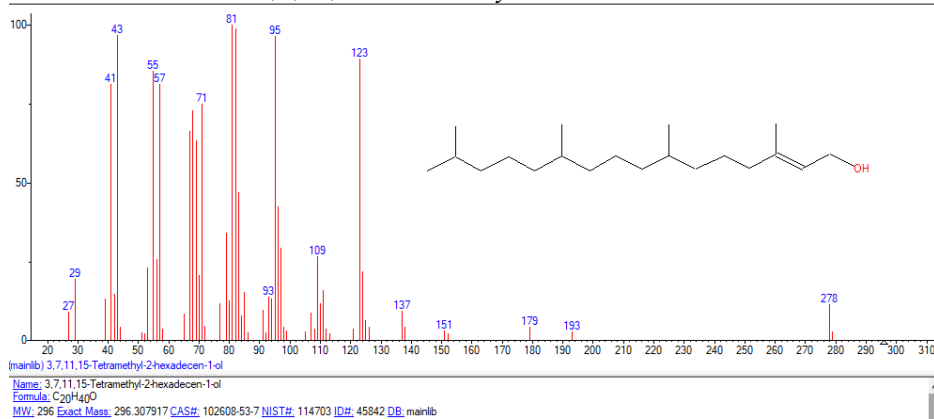
37. Benzene, (4,5,5-trimethyl-1,3-cyclopentadien-1-yl)-



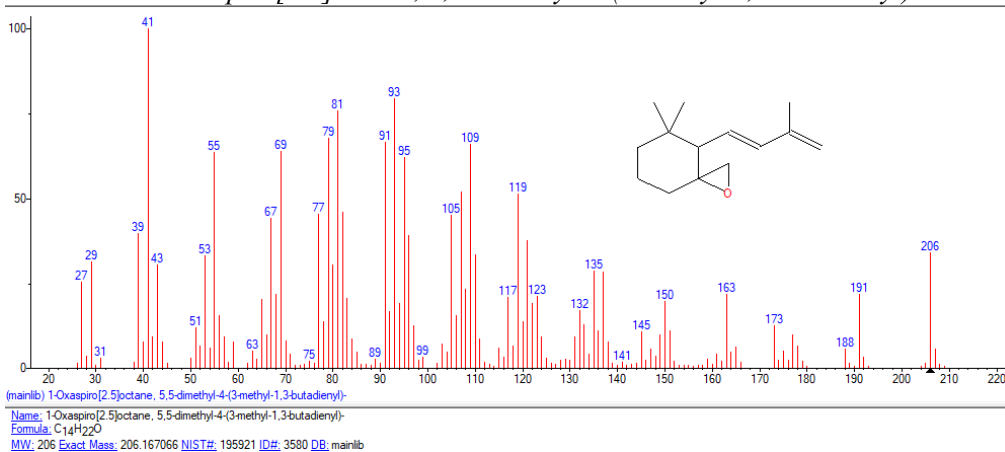
38. trans-Z.alpha.-Bisabolene epoxide



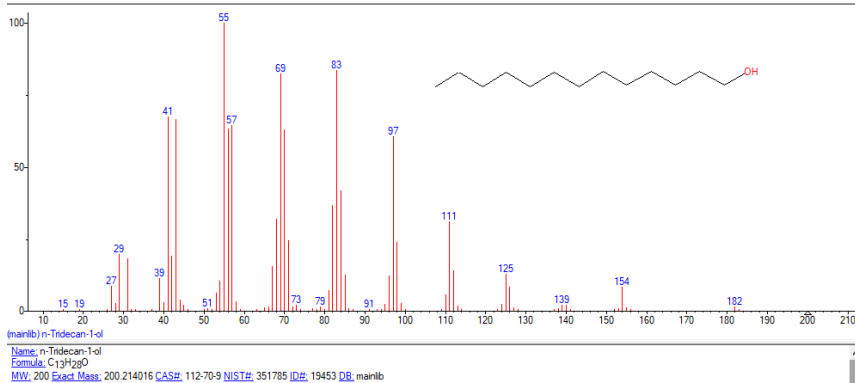
39. 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol



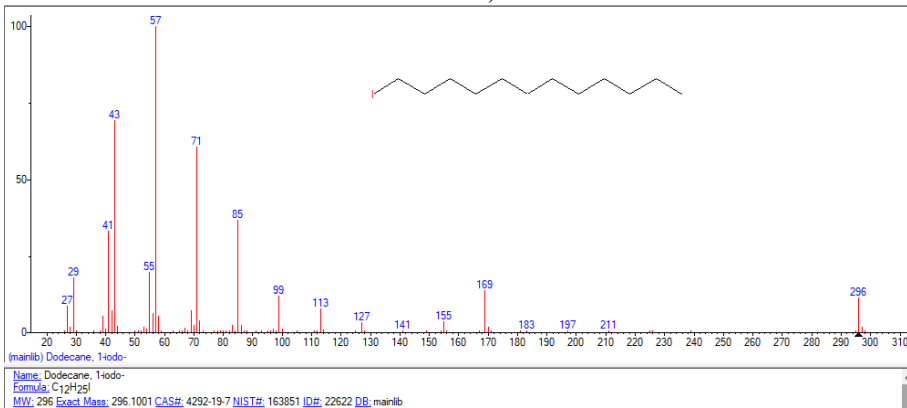
40. 1-Oxaspiro[2.5]octane, 5,5-dimethyl-4-(3-methyl-1,3-butadienyl)-



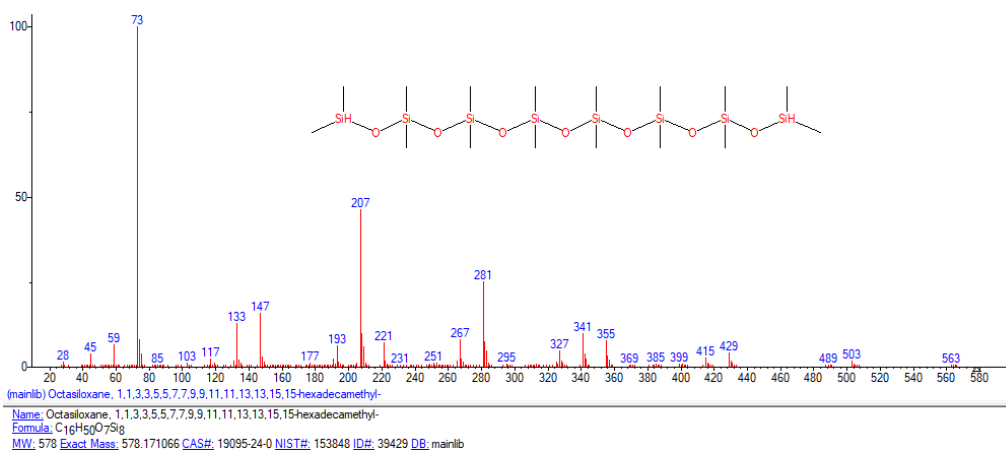
41. n-Tridecan-1-ol



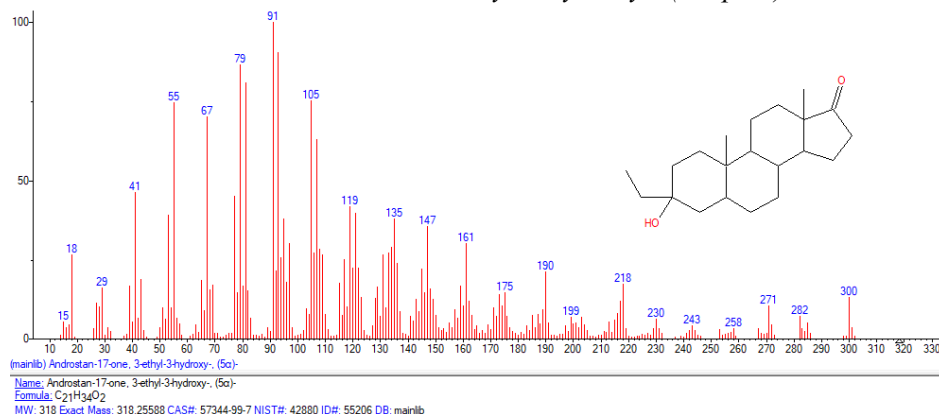
42. Dodecane, 1-iodo-



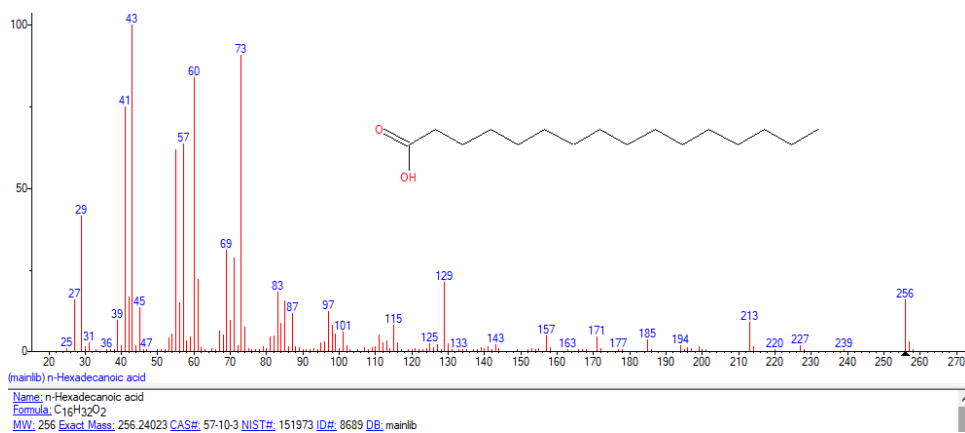
43. Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-



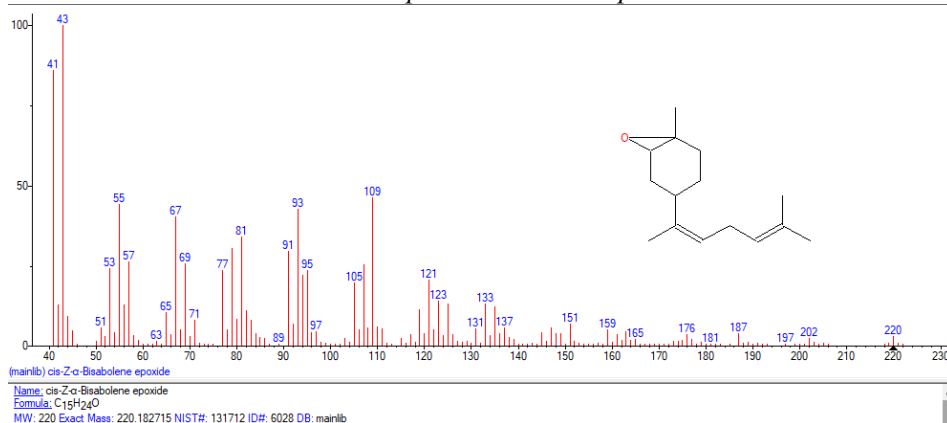
44. *Androstan-17-one, 3-ethyl-3-hydroxy-, (5.alpha.)-*



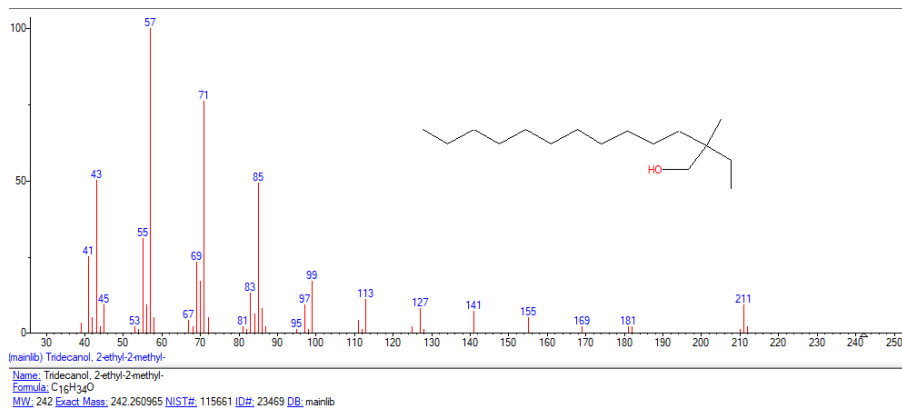
45. *n-Hexadecanoic acid*



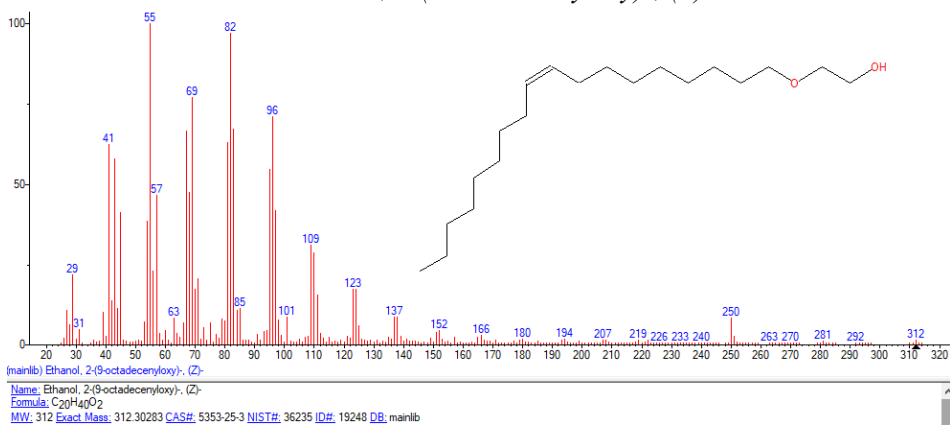
46. *cis-Z.alpha.-Bisabolene epoxide*



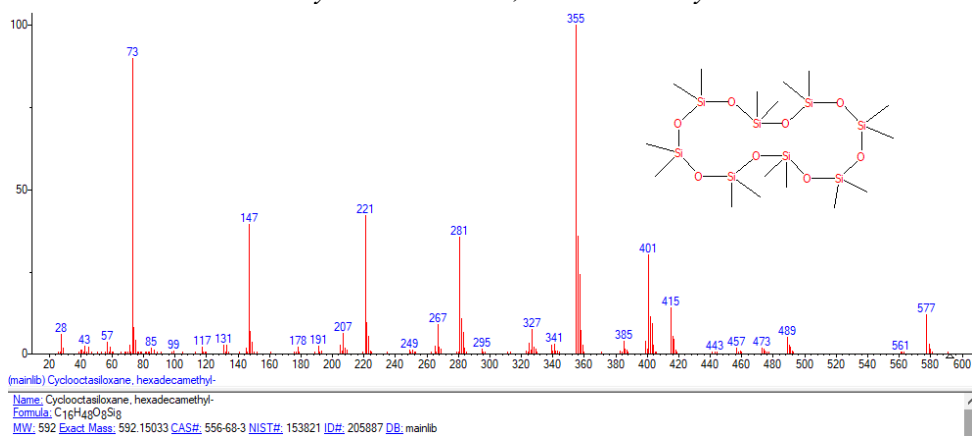
47. *Tridecanol, 2-ethyl-2-methyl-*



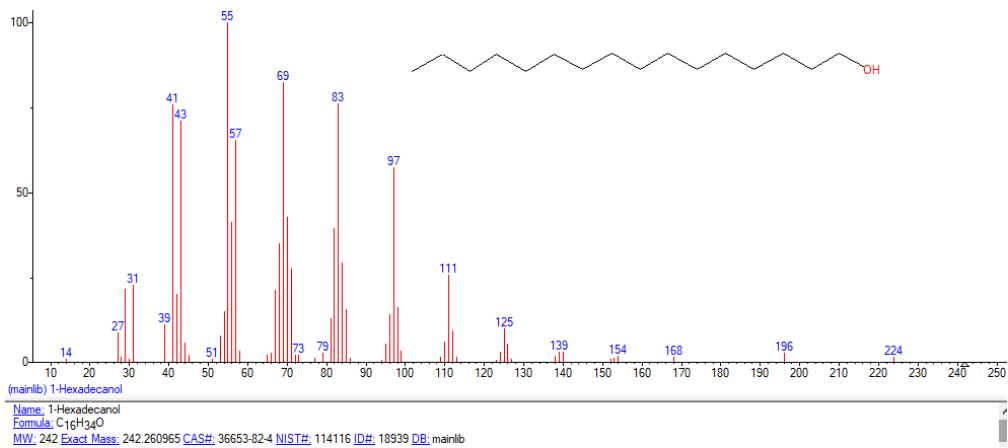
48. Ethanol, 2-(9-octadecenyl)-, (Z)-



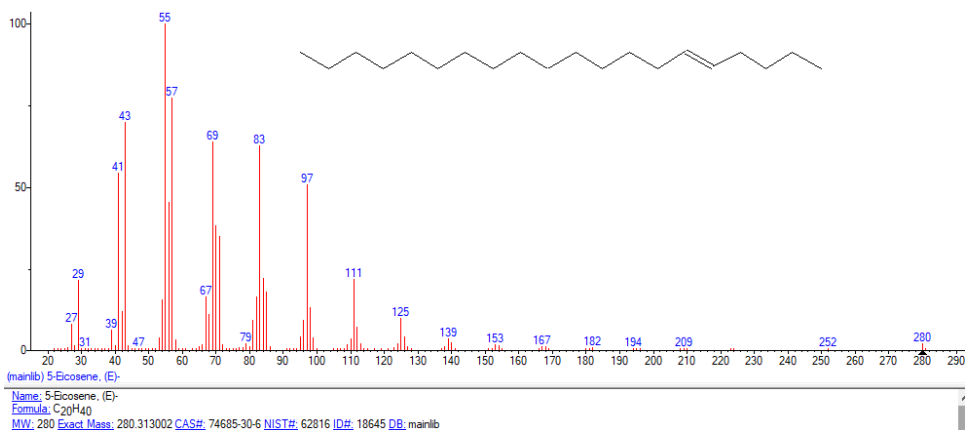
49. Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-



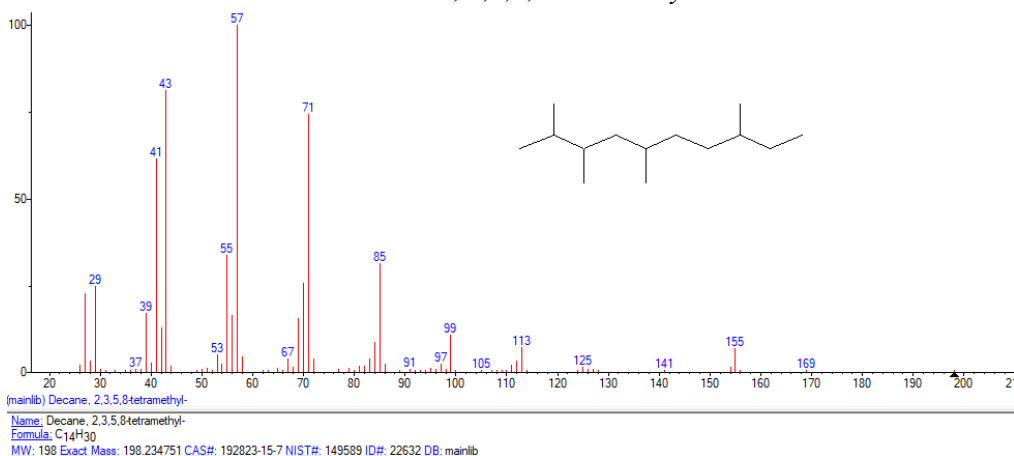
50. 1-Hexadecanol



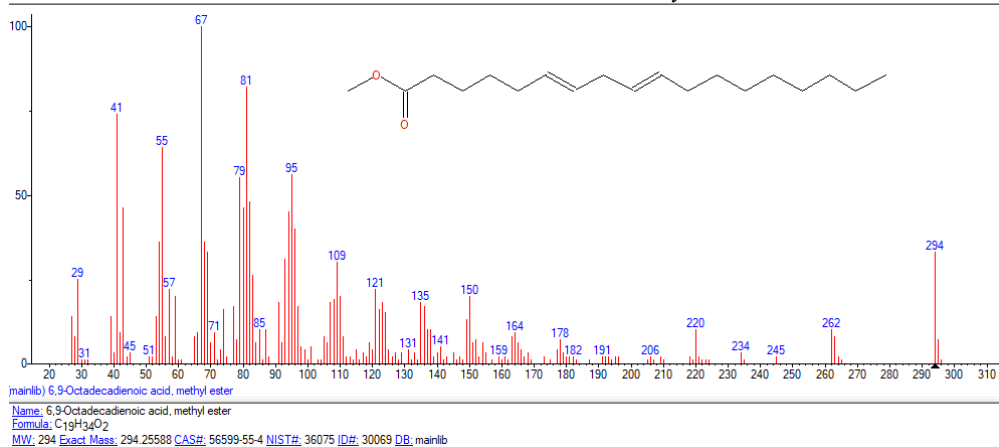
51. 5-Eicosene, (E)-



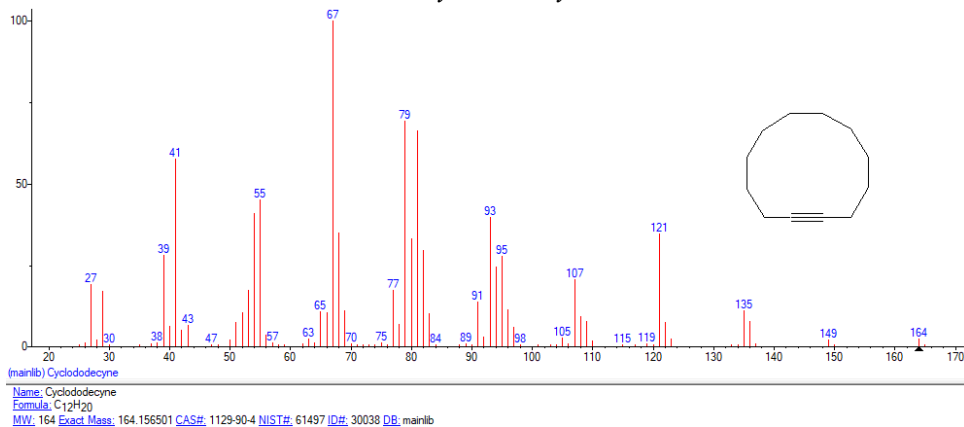
52. Decane, 2,3,5,8-tetramethyl-



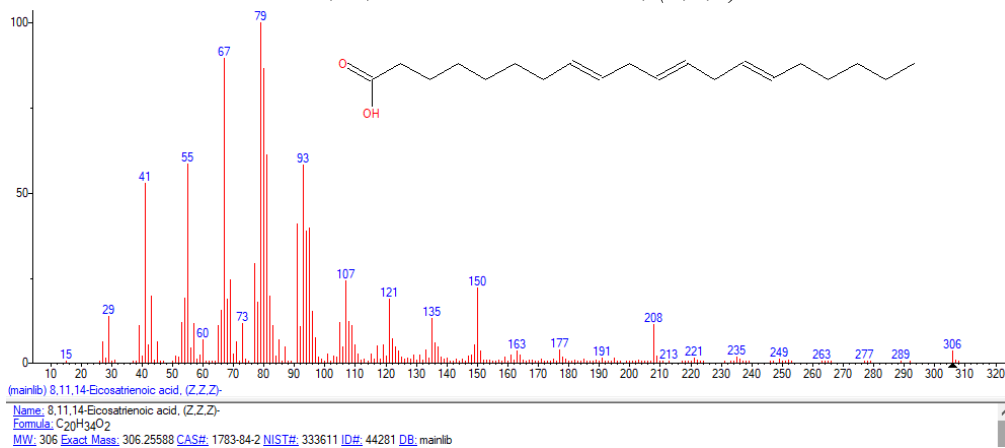
53. 6,9-Octadecadienoic acid, methyl ester



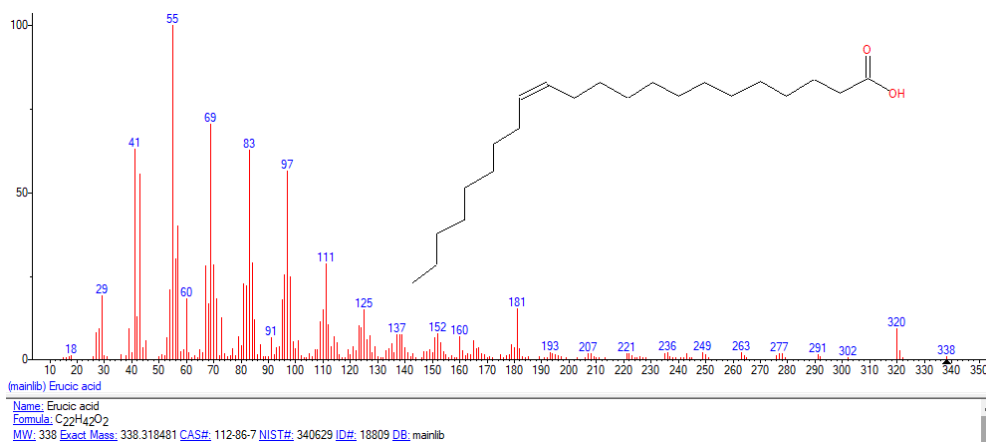
54. Cyclododecyne



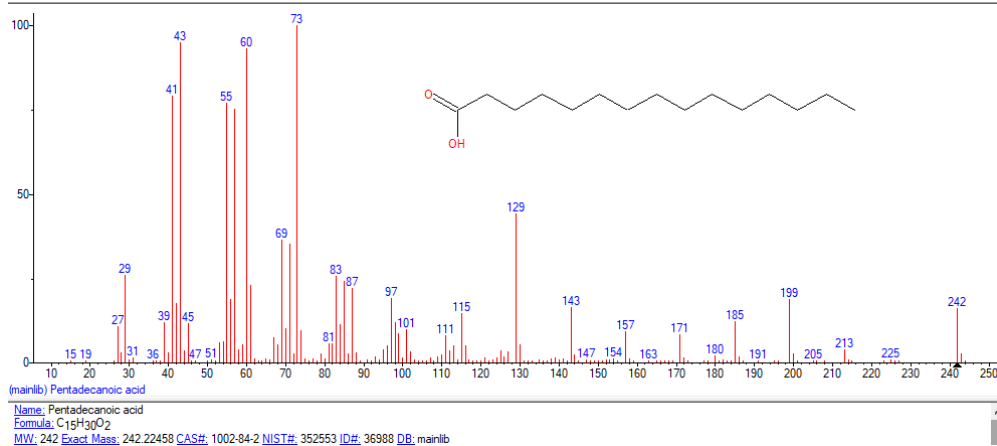
55. 8,11,14-Eicosatrienoic acid, (Z,Z,Z)-



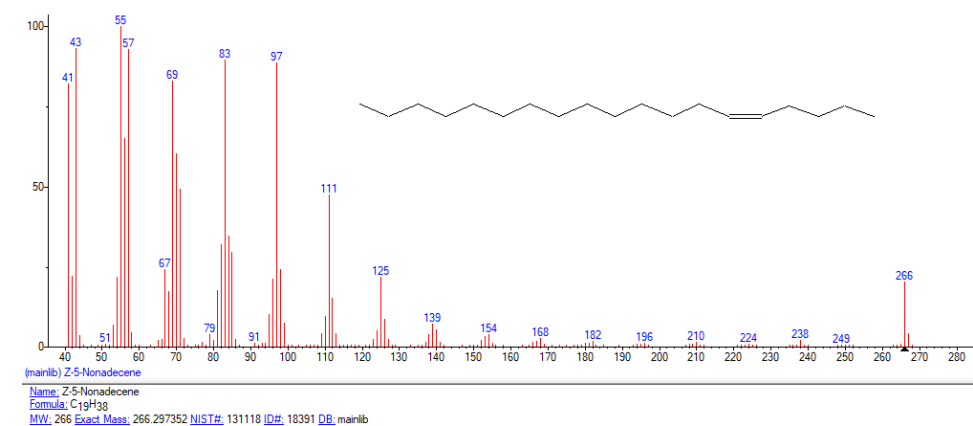
56. Erucic acid



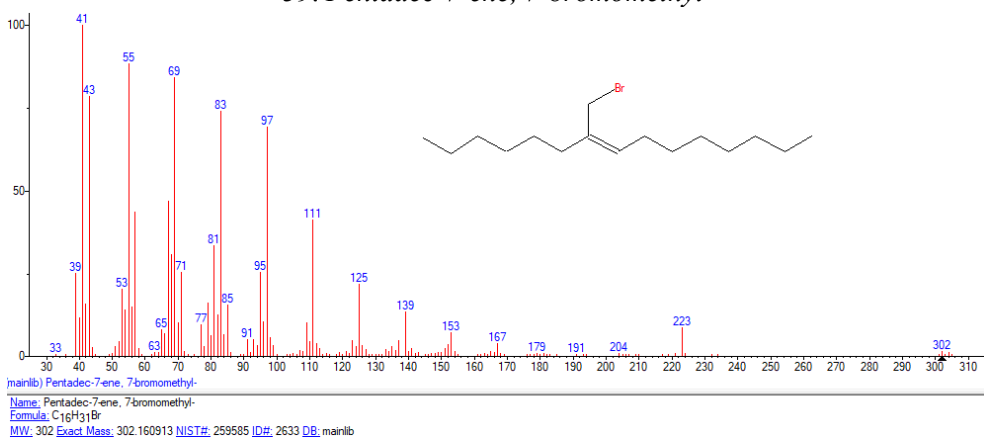
57. Pentadecanoic acid



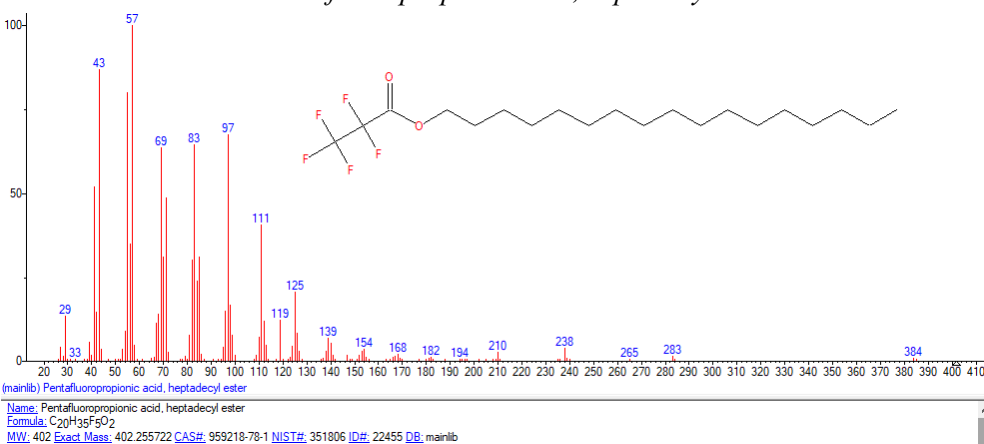
58. Z-5-Nonadecene



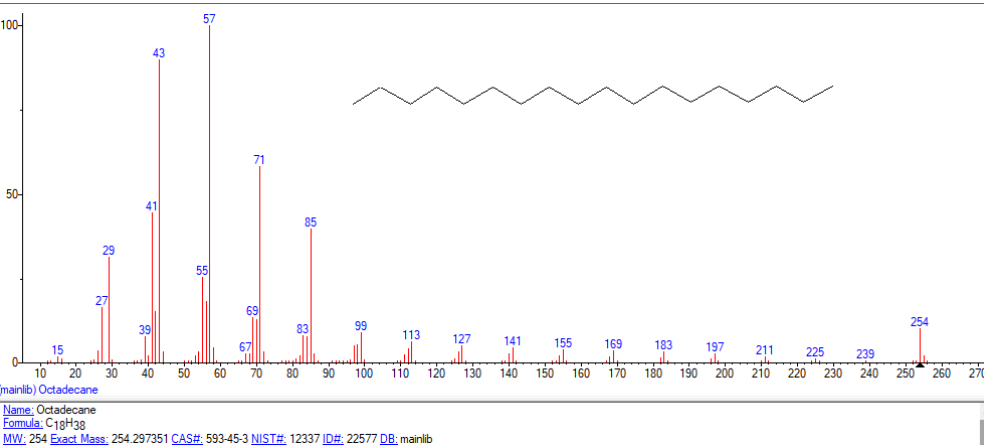
59. Pentadec-7-ene, 7-bromomethyl-



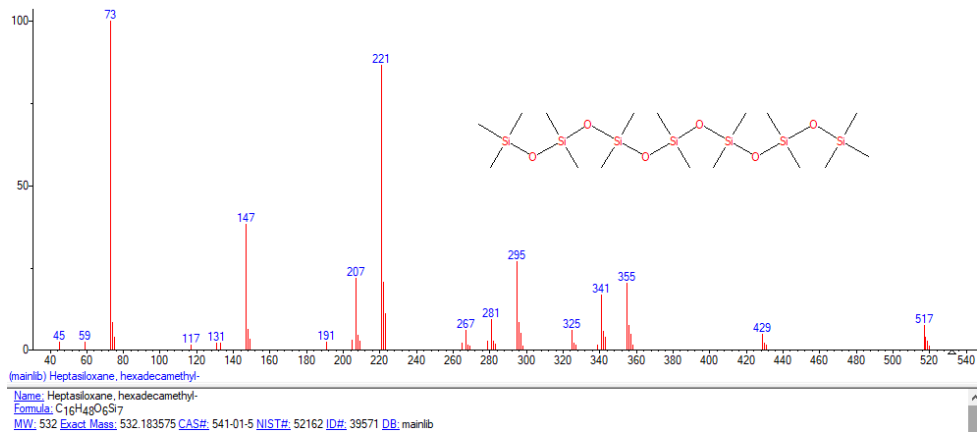
60. Pentafluoropropionic acid, heptadecyl ester



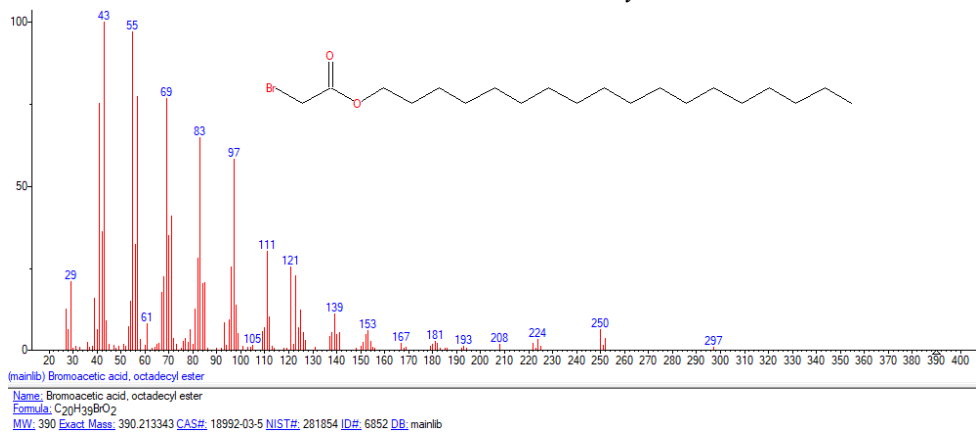
61. Octadecane



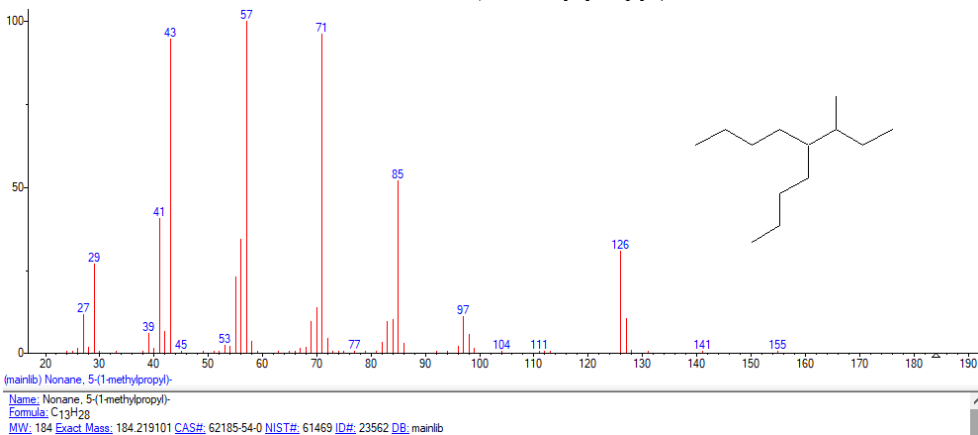
62. Heptasiloxane, hexadecamethyl-



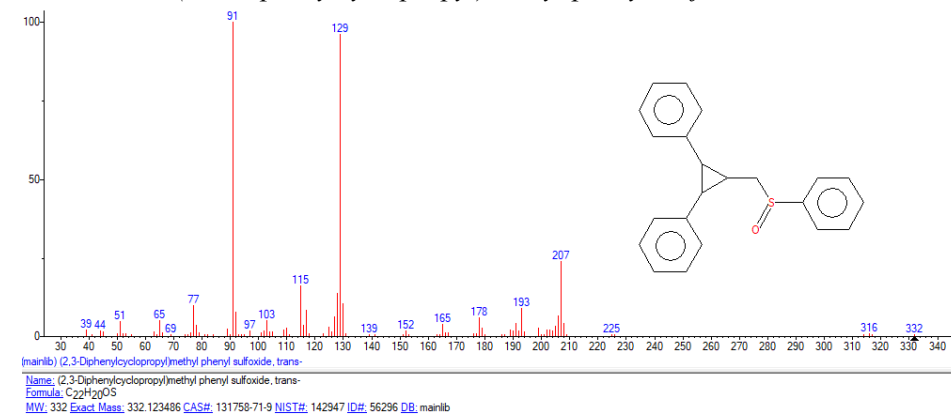
63. Bromoacetic acid, octadecyl ester



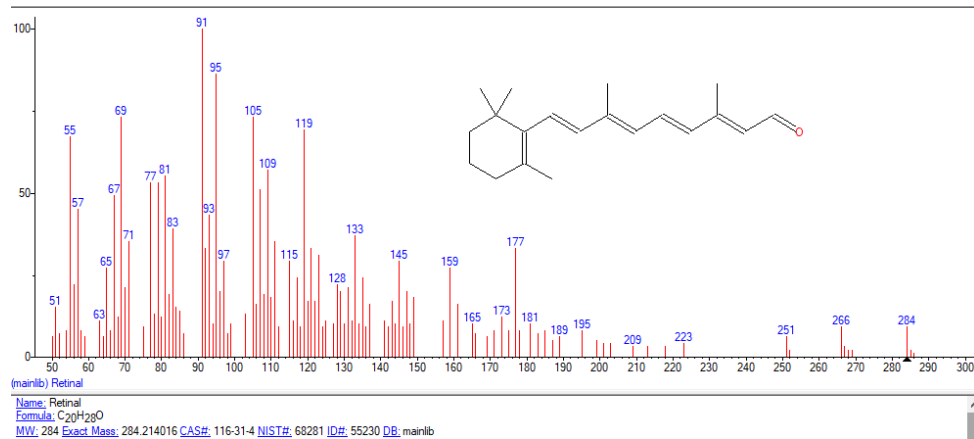
64. Nonane, 5-(1-methylpropyl)-



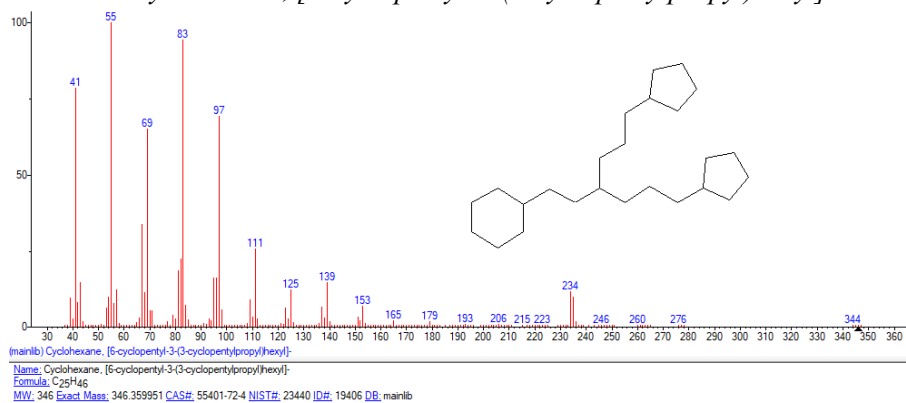
65. (2,3-Diphenylcyclopropyl)methyl phenyl sulfide, trans-



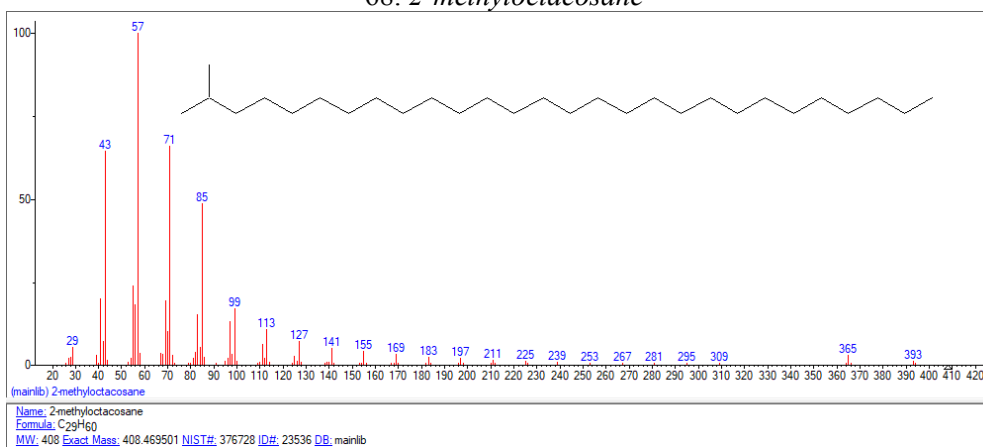
66. Retinal



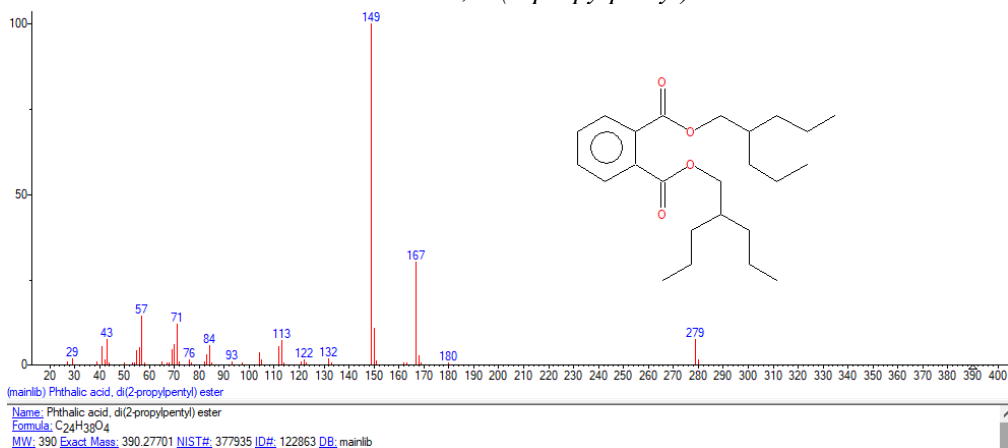
67. Cyclohexane, [6-cyclopentyl-3-(3-cyclopentylpropyl)hexyl]-



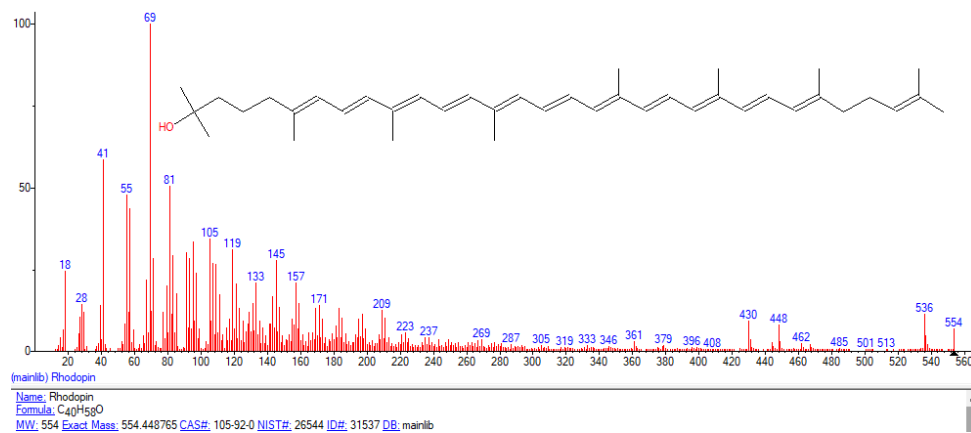
68. 2-methyloctacosane



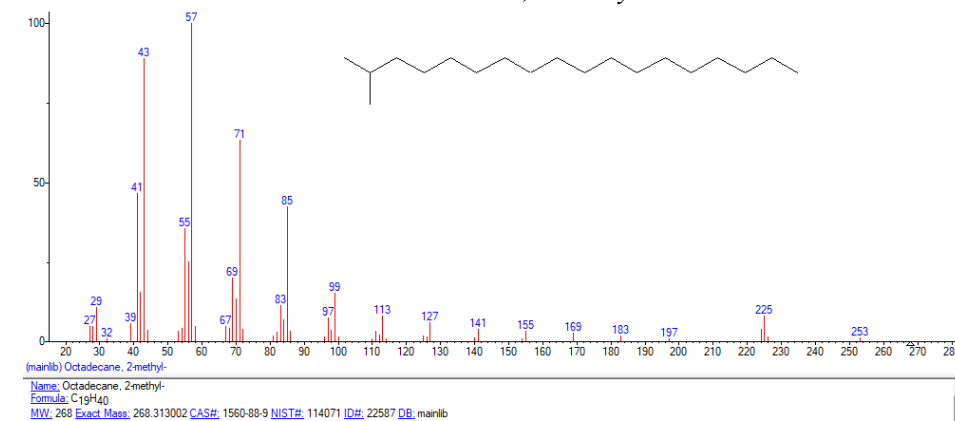
69. Phthalic acid, di(2-propylpentyl) ester



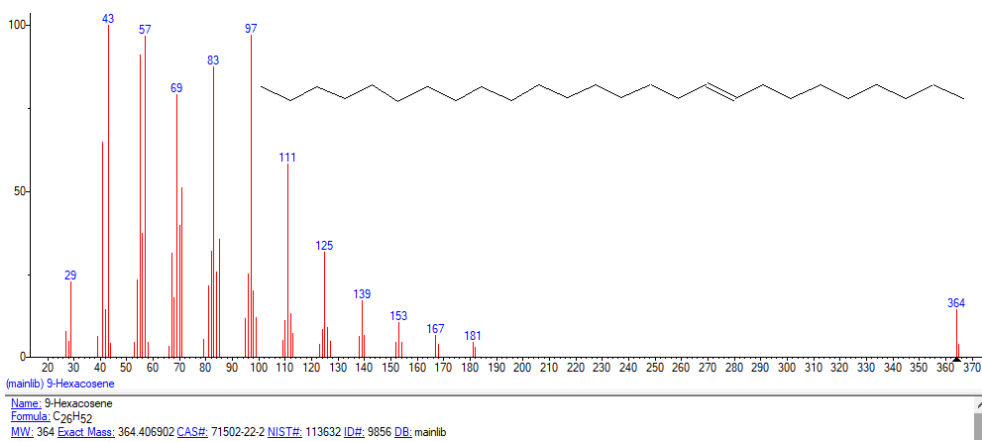
70. Rhodopin



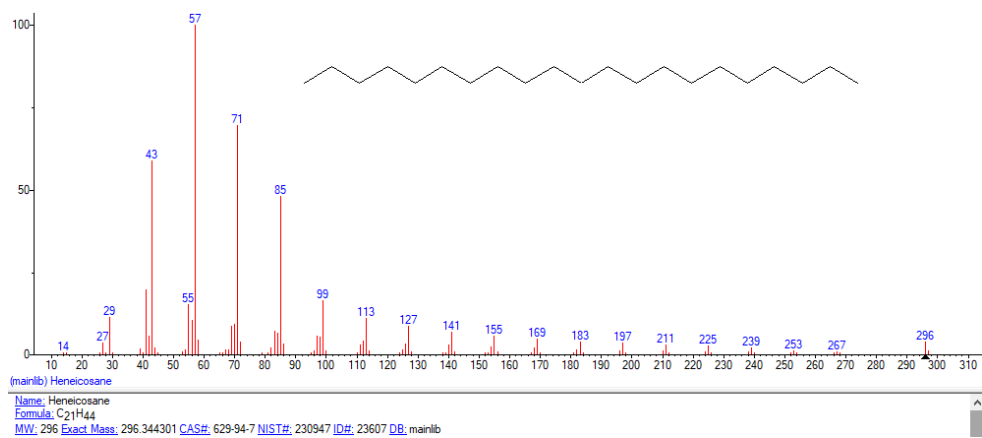
71. Octadecane, 2-methyl-



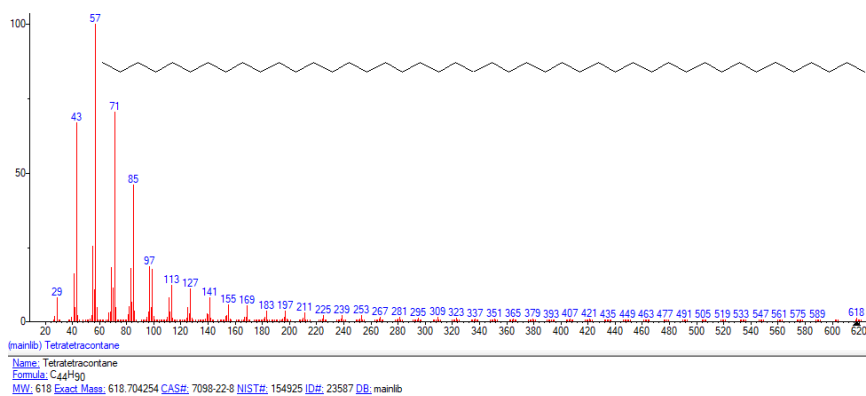
72. 9-Hexacosene



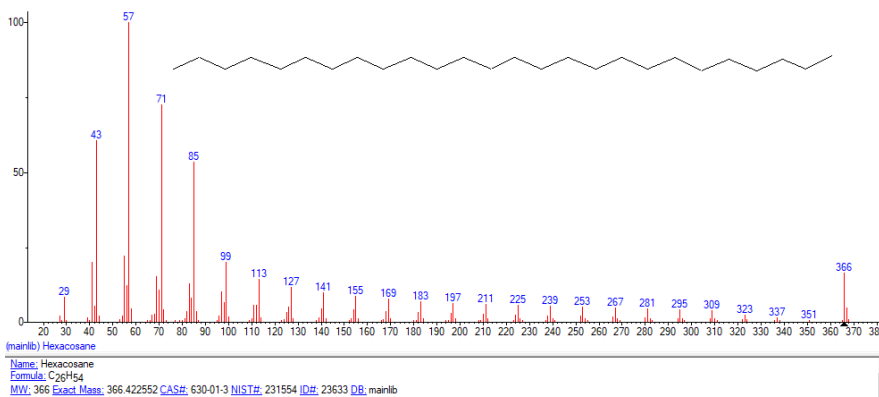
73. Heneicosane



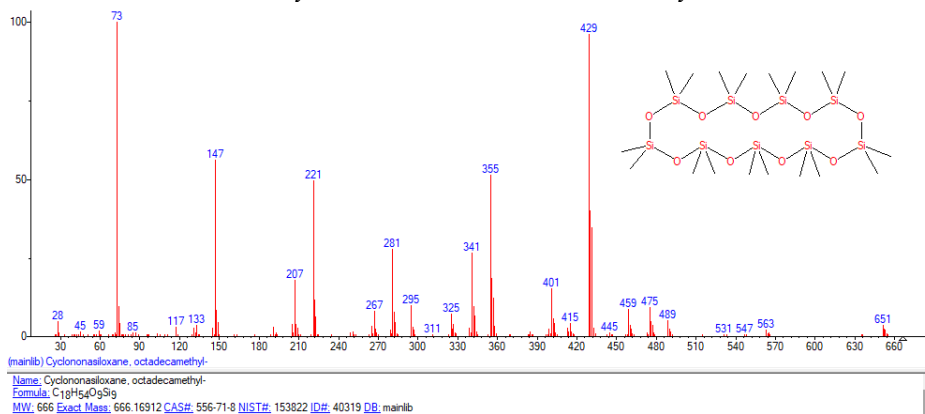
74. Tetratetracontane



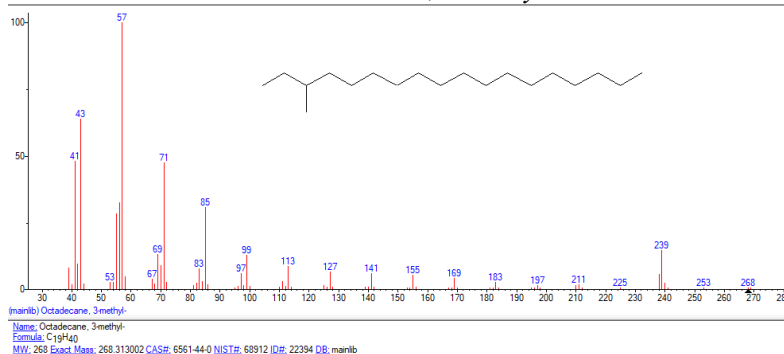
75. Hexacosane



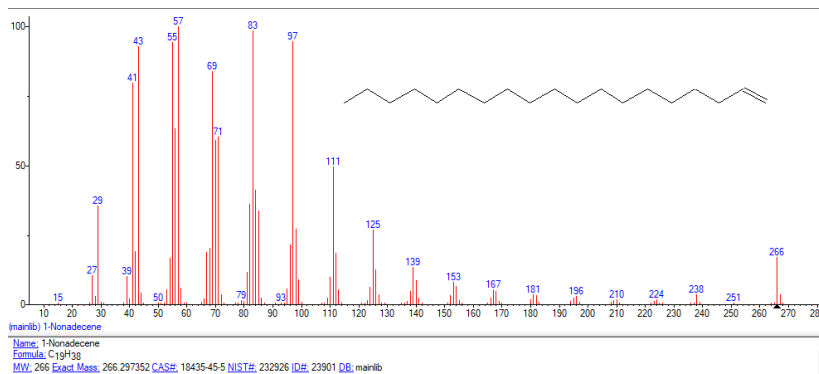
76. Cyclononasiloxane, octadecamethyl-



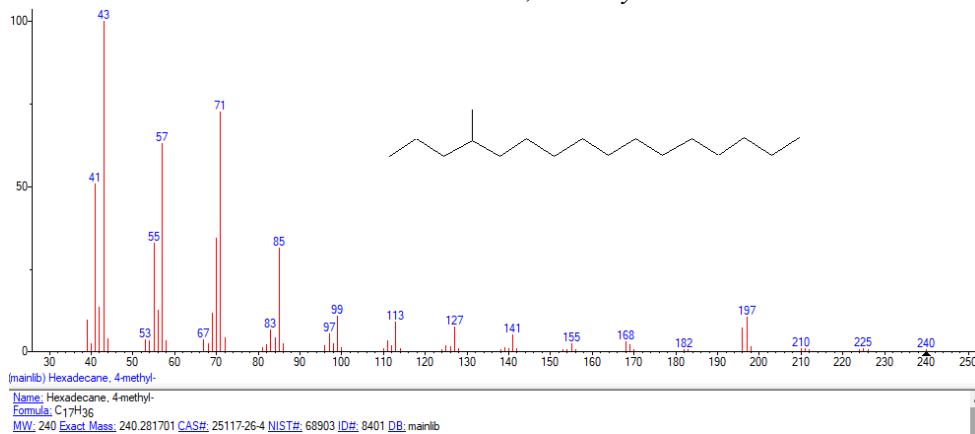
77. Octadecane, 3-methyl-



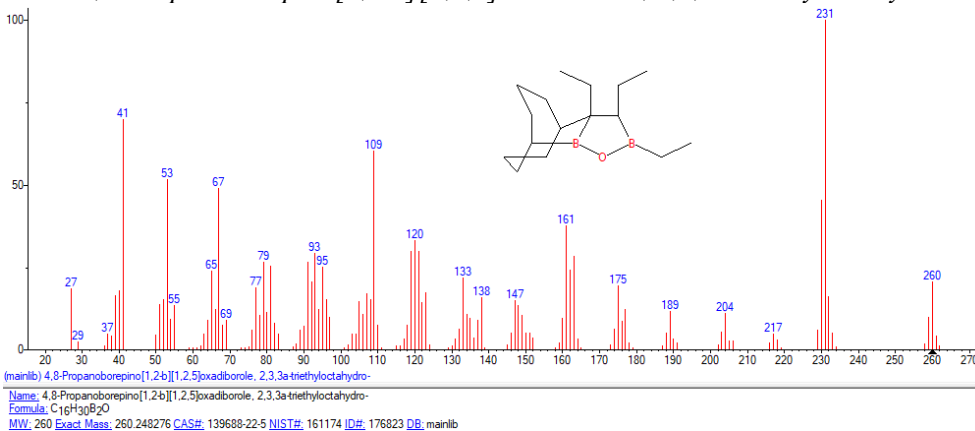
78. 1-Nonadecene



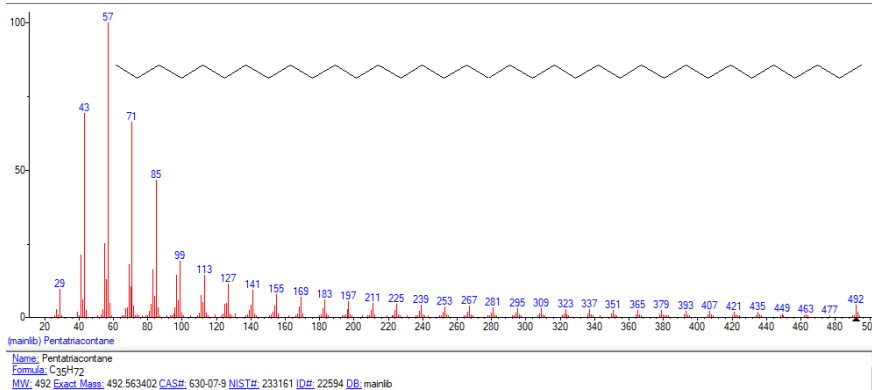
79. Hexadecane, 4-methyl-



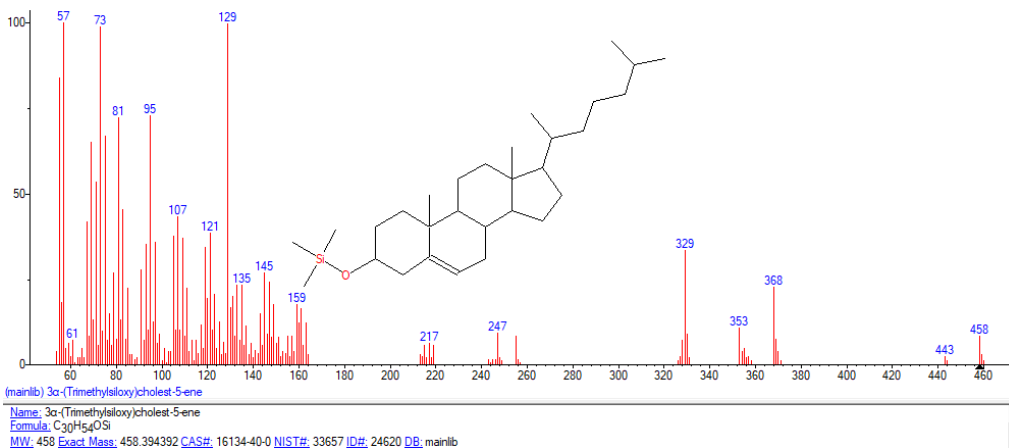
80. 4,8-Propanoborepino[1,2-b][1,2,5]oxadiborole, 2,3,3a-triethyloctahydro-



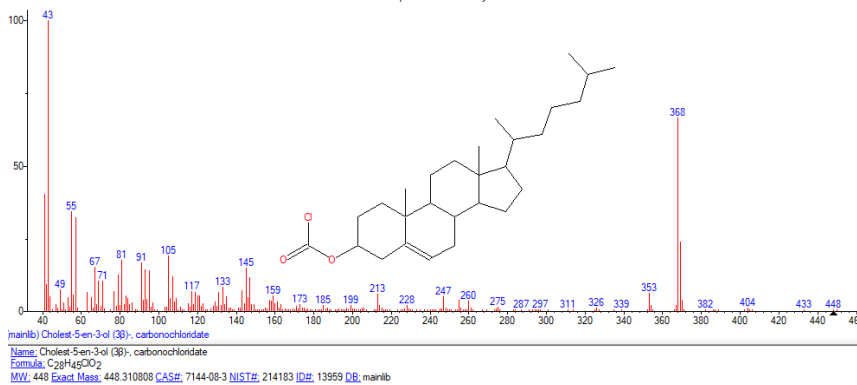
81. Pentatriacontane



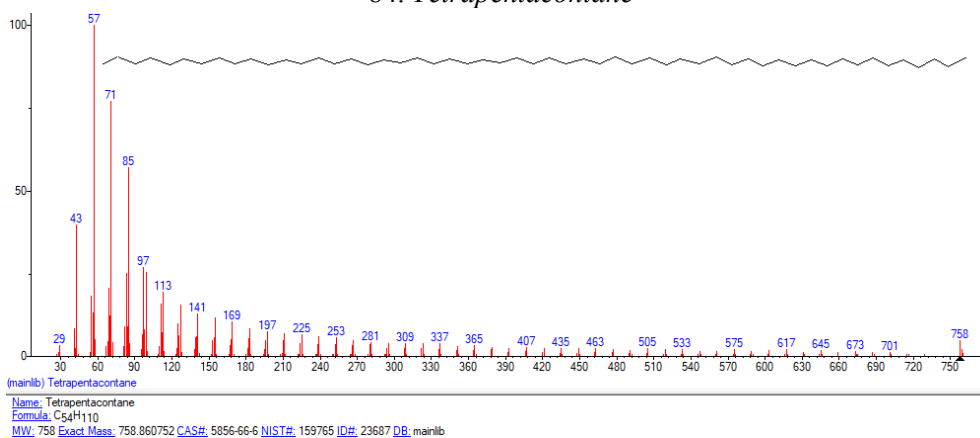
82. 3.alpha.-(Trimethylsiloxy)cholest-5-ene



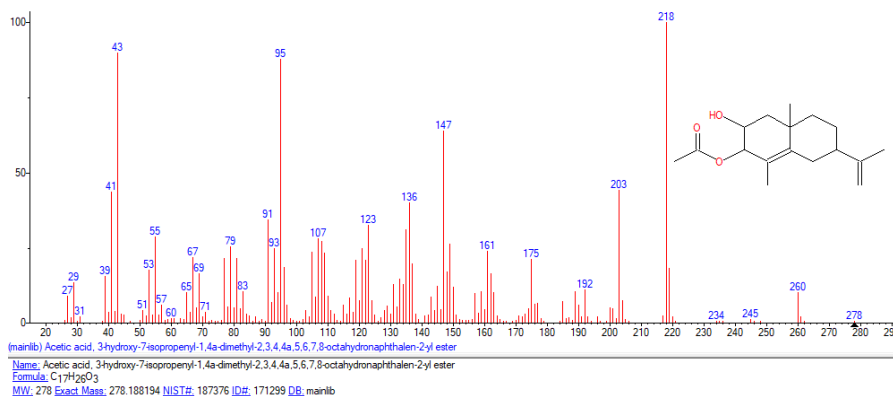
83. Cholest-5-en-3-ol (3.β.)-, carbonochloridate



84. Tetrapentacontane



85. Acetic acid, 3-hydroxy-7-isopropenyl-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl ester



86. (1S,6R,9S)-5,5,9,10-Tetramethyltricyclo[7.3.0.0(1,6)]dodec-10(11)-ene

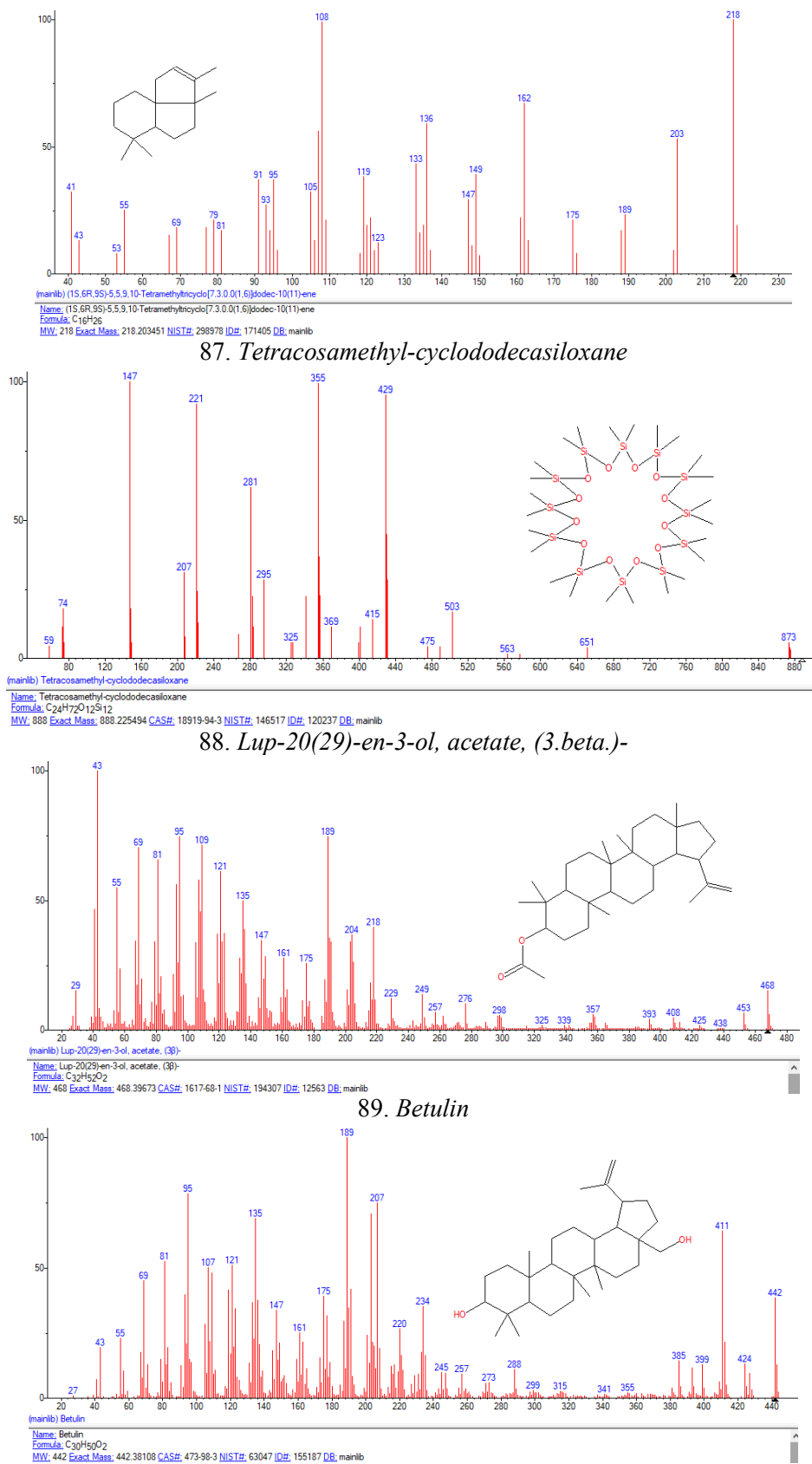


Рис. 2. Структуры наиболее представительных соединений пижмы обыкновенной

Выводы:

1. Впервые выполнено подробное изучение особенностей химического состава органического вещества пижмы обыкновенной.
2. Определено 89 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры, структурные формулы, определено количественное содержание; выполнен расчет структурно-группового состава экстракта.
3. Результаты исследования расширили наши познания в вопросе химического состава органического вещества пижмы обыкновенной, позволили сделать определенный вывод об основной роли стероидных и терпеновых соединений в формировании физиологического действия препаратов на основе последней.

Литература

1. Гаджикурбанова Г.К. Определение качества и антигельминтной активности цветков пижмы обыкновенной (*Flores Tanacetii vulgare*) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019. Т. 9, № 2. С. 72.
2. Генык Е.А. Сравнительное определение суммы флавоноидов цветков пижмы обыкновенной как основы различных аптечных сборов. В сб.: Актуальные проблемы химии и образования. Сборник материалов IV научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 2018. С. 8–11.
3. Егорова А.В., Нигматуллина А.Ф., Калининкова Т.Б. Изучение антигельминтной активности пижмы обыкновенной *Tanacetum Vulgare* в экспериментах с *Caenorhabditiselegans* // Наука без границ. 2020. № 5 (45). С. 21–28.
4. Ермакова Н.В., Онучак Л.А., Арутюнов Ю.И. Парофазный анализ летучих компонентов лекарственного растительного сырья "пижма обыкновенная". В сб.: Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии. Материалы международной научной конференции. 2016. С. 108–110.
5. Кароматов И.Д., Абдувохидов А.Т. Применение пижмы в народной и научной медицине // Биология и интегративная медицина. 2018. № 9 (26). С. 72–83.
6. Онучак Л.А., Парийчук Н.В., Арутюнов Ю.И., Павлова Л.В. Парофазный газохроматографический анализ летучих компонентов пижмы обыкновенной (*Tanacetum Vulgare* L.) и препаратов на ее основе // Журнал аналитической химии. 2018. Т. 73, № 10. С. 781–792.
7. Падерин Н.М. Влияние пектина пижмы *Tanacetum Vulgare* L. на пищевое поведение мышей. В сб.: Молодежь и наука на Севере. В 2-х т. Материалы докладов III Всероссийской (XVIII) молодежной научной конференции (с элементами научной школы), 2018. С. 115–116.
8. Падерин Н.М. Влияние пектина пижмы *Tanacetum Vulgare* L. на пищевое поведение мышей. В сб.: Фундаментальная гликобиология. Сборник материалов IV Всероссийской конференции / Под ред. С.Г. Литвинца. 2018. С. 81–82.
9. Половецкая О.С., Никишина М.Б., Тимохина А.В., Толоконцева Е.О., Жоглова К.Н. Химический анализ флавоноидных соединений пижмы обыкновенной (*Tanacetum Vulgare* L.) В сб.: Научный форум: Медицина, биология и химия. Сборник статей по материалам IV международной заочной научно-практической конференции, 2017. С. 52–57.
10. Половецкая О.С., Тимохина А.В., Сибирякина Н.А. Исследование состава флавоноидных соединений цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) В сб.: Молодой ученый: вызовы и перспективы. Сборник статей по материалам XII международной научно-практической конференции, 2016. С. 193–198.
11. Стреляев Н.Д., Чебышев Н.В., Давосыр Е.П., Кузнецов Р.М. Сравнительный анализ эфирного масла, полученного из различных видов растения рода пижма. В сб.: Гомеопатический ежегодник - 2019. Сборник материалов XXIX научно-практической конференции, 2019. С. 208–209.
12. Чебышев Н.В., Стреляева А.В., Сологова С.С., Кузнецов Р.М., Кривда Я.В., Сологова Д.И. Изучение химического состава эфирного масла пижмы обыкновенной (*Tanacetum Vulgare*) // Медицинское образование и ВУЗовская наука. 2018. № 3-4 (13-14). С. 147–152.
13. Черкас В.В., Стреляева А.В., Кузнецов Р.М. Сравнительное изучение химического состава спиртового извлечения пижмы обыкновенной и пижмы бальзамической. В сборнике: Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине. V научно-практическая конференция / под редакцией И.А. Самылиной, А.Н. Луферова. Институт фармации и трансляционной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. С. 244–247.
14. Яковлева А.И., Миронова Г.Е. Флавоноидные вещества пижмы обыкновенной *Tanacetum Vulgare* L., произрастающей в центральной Якутии. В сб.: Техноконгресс. Сборник материалов XI Международной научной конференции, 2017. С. 41.

References

1. Gadzhikurbanova GK. Opredelenie kachestva i antigel'mintnoj aktivnosti cvetkov pizhmy obyknovnoy (Flores Tanaceti vulgare) [Determination of the quality and anthelmintic activity of tansy flowers (Flores Tanaceti vulgare)]. B'ulleten' medicinskih internet-konferencij. 2019;9(2):72. Russian.
2. Genyk EA. Sravnitel'noe opredelenie summy flavonoidov cvetkov pizhmy obyknovnoy kak osnovy razlichnyh aptechnyh sborov [Comparative determination of the amount of flavonoid flowers of tansy as the basis of various pharmacy fees]. V sbornike: Aktual'nye problemy himii i obrazovaniya. Sbornik materialov IV nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenyh; 2018. Russian.
3. Egorova AV, Nigmatullina AF, Kalinnikova TB. Izuchenie antigel'mintnoj aktivnosti pizhmy obyknovnoy TanacetumVulgare v jeksperimental'nyh s Caenorhabditiselegans [the Study of anthelmintic activity of tansy TanacetumVulgare in experiments with Caenorhabditiselegans]. Nauka bez granic. 2020;5(45):21-8. Russian.
4. Ermakova NV, Onuchak LA, Arutjunov JuI. Parofaznyj analiz letuchih komponentov lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja "pizhma obyknovennaja" [by headspace analysis of volatile components of medicinal plants "tansy"]. V sbornike: Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v oblasti himii i jekologii. Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2016. Russian.
5. Karomatov ID, Abdvohidov AT. Primenenie pizhmy v narodnoj i nauchnoj medicine [The use of tansy in folk and scientific medicine]. Biologija i integrativnaja medicina. 2018;9(26):72-83. Russian.
6. Onuchak LA, Parijchuk NV, Arutjunov JuI, Pavlova LV. Parofaznyj gazohromatograficheskij analiz letuchih komponentov pizhmy obyknovnoy (Tanacetum Vulgare L.) i preparatov na ee osnove [Vapor-phase gas chromatographic analysis of the volatile components of common tansy (Tanacetum Vulgare L.) and preparations based on it]. Zhurnal analiticheskoy himii. 2018;73(10):781-92. Russian.
7. Paderin NM. Vlijanie pektina pizhmy Tanacetum Vulgare l. na pishhevoe povedenie myshej. V sb.: Molodezh' i nauka na Severe [The effect of tansy pectin Tanacetum Vulgare L. on the eating behavior of mice]. V 2-h t. Materialy dokladov III Vserossijskoj (XVIII) molodezhnoj nauchnoj konferencii (s jelementami nauchnoj shkoly); 2018. Russian.
8. Paderin NM. Vlijanie pektina pizhmy TanacetumVulgare l. na pishhevoe povedenie myshej. V sb.: Fundamental'naja glikobiologija [The effect of tansy pectin TanacetumVulgare L. on the eating behavior of mice]. Sbornik materialov IV Vserossijskoj konferencii. Pod red. SG. Litvinec; 2018. Russian.
9. Poloveckaja OS, Nikishina MB, Timohina AV, Tolokonceva EO, Zhoglova KN. Himicheskij analiz flavonoidnyh soedinenij pizhmy obyknovnoy (Tanacetum Vulgare l.) [Chemical analysis of flavonoid compounds of common tansy (Tanacetum Vulgare L.)] V sb.: Nauchnyj forum: Medicina, biologija i himija. Sbornik statej po materialam IV mezhdunarodnoj zaochnoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2017. Russian.
10. Poloveckaja OS, Timohina AV, Sibirjakina NA. Issledovanie sostava flavonoidnyh so-edinenij cvetkov pizhmy obyknovnoy (Tanacetum vulgare l.) [Investigation of the composition of flavonoid compounds of tansy flowers (Tanacetum vulgare L.)] V sb.: Molodoy uchenyj: vyzovy i per-spektivy. sbornik statej po materialam XII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii; 2016. Russian.
11. Streljaev ND, Chebyshev NV, Davosyr EP, Kuznecov RM. Sravnitel'nyj analiz jefirnogo masla, poluchennogo iz razlichnyh vidov rastenija roda pizhma [Comparative analysis of essential oil obtained from various species of the tansy plant]. V sb.: Gomeopacheskij ezhegodnik - 2019. Sbornik materialov XXIX nauchno-prakticheskoy konferencii; 2019. Russian.
12. Chebyshev NV, Streljaeva AV, Sologova SS, Kuznecov RM, Krivda JaV, Sologova DI. Izuchenie himicheskogo sostava jefirnogo masla pizhmy obyknovnoy (Tanacetum Vulgare) [Study of the chemical composition of the essential oil of common tansy (Tanacetum Vulgare)]. Medicinskoe obrazovanie i VUZovskaja nauka. 2018;3-4 (13-14):147-52. Russian.
13. Cherkas VV, Streljaeva AV, Kuznecov RM. Sravnitel'noe izuchenie himicheskogo sostava spirtovogo izvlechenija pizhmy obyknovnoy i pizhmy bal'zamicheskoy [Comparative study of the chemical composition of alcohol extraction of common tansy and balsamic tansy]. V sbornike: Sovremennye aspekty ispol'zovaniya rastitel'nogo syr'ja i syr'ja prirodnoho proishozhdenija v medicine. V nauchno-prakticheskaja konferencija. pod redakciej I.A. Samylinoj, A.N. Luferova. Institut farmacii i transljacionnoj mediciny, Pervyj Moskovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet imeni I.M. Sechenova Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2017. Russian.
14. Jakovleva AI, Mironova GE. Flavonoidnye veshhestva pizhmy obyknovnoy Tanacetum Vulgare l., proizrastajushhej v central'noj Jakutii [Flavonoid substances of common tansy Tanacetum Vulgare L., growing in central Yakutia]. V sb.: Tehnokongress. Sbornik materialov XI Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2017. Russian.

Библиографическая ссылка:

Платонов В.В., Сухих Г.Т., Дунаев В.А., Хадартцев А.А., Яркова Т.А., Датиева Ф.С. Химический состав этанольного экстракта пизжмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L., семейство астровые – *Asteraceae*) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-8.pdf> (дата обращения: 23.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-8*

Bibliographic reference:

Platonov VV, Sukhikh GT, Dunaev VA, Khadartsev AA, Yarkova TA, Datieva FS. Himicheskij sostav jetanol'nogo jekstrakta pizhmy obyknovnoy (Tanacetum vulgare l., semejstvo astrovye – Asteraceae) [Chemical composition of the ethanol extract of common tansy (Tanacetum vulgare l., astrove family - Asteraceae)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 23];3 [about 30 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-8

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Б.Ю. ИДРИСОВА

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Аннотация. *Цель исследования* – изучить современное состояние проблемы антибактериальной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основании анализа данных литературы. *Материалы и методы исследования.* Проанализированы публикации в отечественной и зарубежной периодической печати, методические материалы, а также интернет ресурсы по проблеме исследования за последние 5 лет. *Результаты и их обсуждение.* Установлено, что в настоящее время антибиотики нередко назначаются пациентам с новой коронавирусной инфекцией без достаточных оснований. бактериальная ко-инфекция встречается среди них достаточно редко, тогда как антибактериальную терапию получает большинство таких пациентов. Подобная тактика может привести к различным нежелательным последствиям – как на индивидуальном, так и популяционном уровне. В этой связи в разных странах разработаны клинические рекомендации по антибактериальной терапии пациентов с COVID-19, и авторы приводят фрагменты из отечественных рекомендаций (последней их редакции). *Заключение.* Накопленный к настоящему времени опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 пока еще довольно мал, в связи с чем все существующие на сегодняшний день клинические рекомендации должны подвергаться регулярному пересмотру и обновлению.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антибактериальная терапия, бактериальные осложнения, антибактериальная резистентность.

ANTIBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS WITH COVID-19

B.Y. IDRISOVA

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Bakinskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Abstract. *The research purpose* is to investigate the current state of the problem of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection based on the analysis of literature data. *Materials and methods.* The article analyzes publications in domestic and foreign periodicals, methodological materials, as well as Internet resources on the problem of research over the past 5 years. *Results and its discussion.* It is established that currently antibiotics are often prescribed to patients with a new coronavirus infection without sufficient grounds. Bacterial co-infection is quite rare among them, while most of these patients receive antibacterial therapy. Such tactics can lead to various undesirable consequences - both at the individual and population level. In this regard, different countries have developed clinical recommendations for antibacterial therapy of patients with COVID-19, and the authors cite fragments from domestic recommendations (their latest version). *Conclusions.* The experience gained so far in the use of antibacterial therapy in patients with COVID-19 is still quite small, and therefore all existing clinical recommendations should be regularly reviewed and updated.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, antibacterial therapy, bacterial complications, antibacterial resistance.

Актуальность. В 2020 г. мир столкнулся с пандемией *новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с оказанием медицинской помощи больным. В частности, пока еще нерешенной остается проблема применения антибактериальных препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В этой связи представляется весьма актуальным изучение этого аспекта помощи пациентам с COVID-19.

Цель исследования – изучить современное состояние проблемы антибактериальной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основании анализа данных литературы.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы публикации в отечественной и зарубежной периодической печати, методические материалы, а также интернет ресурсы по проблеме исследования за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. По результатам проведенного анализа литературы вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии в нашей стране (как, впрочем, и в большинстве стран мира) был отмечен существенный рост их продаж в аптеках, а также закупок их лечебными учреждениями [3]. В частности, по данным *Headway*, в нашей стране госзакупки всех групп антибиотиков за

период январь – сентябрь 2020 года увеличились на 44% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года – с 12,9 млрд до 18,6 млрд руб. При этом наибольший прирост госзакупок произошел за счет группы макролидов и производных хинолона. В свою очередь, результаты совместного исследования *AlphaRM* и «ФВ» свидетельствуют о том, что в аптеках за три квартала 2020 года продажи антибиотиков выросли на 14%. Следует отметить, что в этом секторе наибольший удельный вес в продажах всех антибиотиков составил «Амоксиклав» (10,6%). Второе место занял бренд «Азитромицин», а третье – «Сумамед» [2].

В нескольких публикациях зарубежных авторов указывается, что большинство госпитализированных пациентов с *COVID-19* получали лечение антибиотиками широкого спектра действия с неизвестной эффективностью [8, 18, 25]. Так, по данным *D. Wang* с соавт., моксифлоксацин получали 64,4% госпитализированных пациентов, цефтриаксон – 24,6%, азитромицин – 18,1% [24]. Весьма показательны с этой точки зрения данные, полученные *B.J. Langford* с соавт. Исследователи установили, что бактериальная инфекция была верифицирована у 6,9% пациентов, госпитализированных с *COVID-19*, однако антибактериальную терапию получали 71,9% больных [14]. Очевидно, отчасти это обусловлено большим сходством клинической картины новой коронавирусной инфекции и бактериальной пневмонии, на которое указывает ряд авторов [7, 20].

Однако, поскольку пациенты с *COVID-19* часто нуждаются в длительной госпитализации и респираторной поддержке, необоснованное назначение антибиотиков может увеличить риск последующего развития госпитальной пневмонии, вызванной резистентными бактериями, и других нежелательных явлений [13, 22]. На популяционном уровне назначение антибиотиков большинству госпитализированных пациентов с *COVID-19* может привести к резкому увеличению использования антибиотиков во время пандемии и, как следствие, к потенциальному увеличению показателей устойчивости к противомикробным препаратам [6, 11, 16, 17].

Тем не менее, применение антибактериальных препаратов у пациентов с *COVID-19* обсуждается в двух основных аспектах – как часть этиотропного лечения заболевания и как часть терапии бактериальных осложнений. В нашей стране оба этих аспекта освещены во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению *COVID-19* Минздрава РФ. Интересно отметить, что в девятой версии этих рекомендаций было указано, что с целью этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции может применяться комбинация азитромицина и гидроксихлорохина [4]. Механизм действия этой комбинации против вирусных инфекций остается недостаточно изученным. Чаще всего в публикациях (в том числе – и в рассматриваемых клинических рекомендациях) авторы ссылаются на небольшое исследование французских авторов, которые установили, что данная комбинация усиливает противовирусный эффект гидроксихлорохина [10]. При этом отмечается, что эффективность терапии гидроксихлорохином выше у больных с легкой и среднетяжелой формой *COVID-19* при назначении в течение первых 3-5 дней заболевания. В то же время, у пациентов с тяжелым течением инфекции препарат, как правило, недостаточно эффективен. Кроме того, учитывая кардиотоксичность гидроксихлорохина решение вопроса о его применении у пациентов с *COVID-19* должно быть индивидуальным и основываться на соотношении пользы и риска для конкретного пациента. Однако, в недавно опубликованной десятой версии рекомендаций азитромицин был исключен из списка препаратов, рекомендуемых для лечения пациентов с *COVID-19* [5].

Еще одним противомаларийным препаратом, который потенциально может быть использован у пациентов с *COVID-19*, является мефлохин. Так, *H.H. Fan* и соавт. (2020) изучил его эффективность, наряду с такими препаратами как цефалантин и селамектин в лечении *COVID-19*. В результате было установлено, что все препараты вызвали полное ингибирование цитопатических эффектов в клеточной культуре [9]. В нашей стране Федеральное медико-биологическое агентство также сообщило о перспективах применения мефлохина в лечении *COVID-19* и начато его клинические исследования [1]. Тем не менее, в последнюю версию временных методических рекомендаций этот препарат включен не был.

Что касается второго аспекта применения антибактериальных препаратов для лечения пациентов с *COVID-19*, то, в соответствии с вышеупомянутыми рекомендациями, они назначаются при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (появление гнойной мокроты, лейкоцитоз $> 10 \times 10^9$ /л, повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл). Выбор конкретного препарата, также как и способ введения проводится на основании оценки степени тяжести состояния больного, анализе факторов риска контакта с резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики. При наличии показаний рекомендуется отдать предпочтение пероральным формам препаратов, с использованием ступенчатого подхода. Среди основных групп антибиотиков препаратами выбора являются амоксициллин/клавулановая кислота внутривенно с последующим переходом на пероральный прием амоксициллина/клавулановой кислоты. Другой рекомендуемой схемой является стартовое применение цефтриаксона, либо цефотаксима внутримышечно или внутривенно с последующим переходом на пероральный прием цефдиторена [5].

Если же состояние пациента с *COVID-19* было расценено как тяжелое, то при выявлении вышеупомянутых признаков бактериальной инфекции рекомендуются такие комбинации антибактериальных

препаратов как: защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая кислота, амоксициллин/сульбактам), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролина фосамил) в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в. В качестве альтернативы возможно назначение цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон, цефотаксим) внутривенно, в комбинации с респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) внутривенно.

Если у пациента имеются факторы риска инфицирования *Staphylococcus aureus* (например, диализ, недавние госпитализации, перенесенные хирургические вмешательства или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера), следует отдать предпочтение эмпирическому назначению антибиотиков с антистафилококковой активностью (линезолид, цефтаролина фосамил, ванкомицин) в комбинации с респираторным фторхинолоном внутривенно.

При выявлении у пациента с COVID-19 и бактериальными осложнениями факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* (например, недавний прием системных антибиотиков, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, длительная терапия системными глюкокортикоидами) рекомендуется использование комбинации β-лактаманного антибиотика с антисинегнойной активностью (меропенем, пиперациллин/тазобактам, дорипенем, имипенем/циластатин,) в комбинации с фторхинолоном (левофлоксацином или цiproфлоксацином). Альтернативой может быть назначение комбинации β-лактаманного препарата с антисинегнойной активностью с макролидами и аминогликозидами II-III поколения, или респираторным фторхинолоном.

В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин, телаванцин и др.).

Однако, по данным ряда исследований, у подавляющего большинства госпитализированных пациентов с COVID-19 бактериальная коинфекция не развивается. В когортных исследованиях доля пациентов с потенциальными респираторными бактериальными коинфекциями при поступлении составила всего около 3,5%. Соответственно, в большинстве случаев показания к антибактериальной терапии отсутствуют (особенно у пациентов с легкой или средне-тяжелой формой заболевания) [21].

В целом, большинство как отечественных, так и зарубежных специалистов склоняются к мнению о необходимости сокращения применения антибактериальных средств у пациентов с COVID-19 [12, 23]. В частности, Голландская рабочая группа по политике в области антибактериальной терапии предлагает, если курс антибиотиков у пациента с COVID-19 был назначен до получения подтверждения наличия бактериальной инфекции, прекратить его сразу же после получения лабораторного подтверждения ее отсутствия. Эксперты этой группы предполагают, что продолжительность антибактериальной терапии в течение пяти дней, вероятно, достаточна у пациентов с COVID-19 и подозрением на бактериальную коинфекцию при улучшении признаков, симптомов и маркеров воспаления [15]. Если же оптимальная продолжительность антибактериальной терапии у конкретного пациента не ясна, то для принятия решения о ее прекращении рекомендуется использовать в качестве маркера уровень прокальцитонина [19].

Заключение. Таким образом, в период пандемии новой коронавирусной инфекции нередко отмечается необоснованное назначение антибактериальных препаратов. Это чревато осложнениями и нежелательными эффектами как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. В этой связи специалисты разных стран, в том числе и России, выработали показания и критерии назначения антибактериальной терапии данному контингенту пациентов. Однако, следует признать, что накопленный к настоящему времени опыт ее применения пока еще довольно мал, в связи с чем все существующие на сегодняшний день клинические рекомендации должны подвергаться регулярному пересмотру и обновлению.

Литература

1. Гайсенко О.В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. вып. 16 (3). С. 481–486.
2. Калиновская Е.Е. В половине регионов удвоились закупки рекомендованных при осложнениях COVID-19 антибиотиков // Фармацевтический вестник. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/V-polovine-regionov-udvoilis-zakupki-rekomendovannyh-pri-slojneniyah-COVID-19-antibiotikov.html>.
3. Козлов Р.С. О применении антибактериальных препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 URL: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2985&fbclid=IwAR3WHmFmS1i6TElGMUXvdbQDay3FiZBFsgQEnBlzU0MVurvhhwk9tmqjheo>.
4. Минздрав РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 9.0 от 26.10.2020). М., 2020. 236 с.

5. Минздрав РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10.0 от 08.02.2021). М., 2021. 261 с.
6. Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance // *BMC Infectious Diseases*. 2014. Vol. 14. P. 13.
7. Buetti N., Mazzuchelli T., Priore E.L. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19 // *Journal of Infection*. 2020. Vol. 81. P. e148–149.
8. Chen T., Wu D., Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ*. 2020. Vol. 368. P. m1091.
9. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model // *Chin Med J (Engl)*. 2020. Vol. 133(9). P. 1051–1056.
10. Gautret F., Lagler J.C., Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open label non-randomized clinical trial // *Int J Antimicrob Agents*. 2020. Vol. 10. S. 949.
11. Getahun H., Smith I., Trivedi K. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic // *Bulletin of the World Health Organization*. 2020. Vol. 98. P. 442–442A.
12. Huttner B., Catho G., Pano-Pardo J.R. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles // *Clin Microbiol Inf: Off Publ Eu Soc Clin Microbiol Inf Dis*. 2020. Vol. 26(7). P. 808–810.
13. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society // *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2016. Vol. 63. P. e61e111.
14. Langford B.J., So M., Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. 2020. Vol. 26(12). P. 1622–1629.
15. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia // *Off Clin Pract Guideline Am Thor Soc Inf Dis Soc Am, Am J Respirat Crit Care Med*. 2019. Vol. 200. P. e45e67.
16. Prasetyoputri A. Detection of Bacterial Coinfection in COVID-19 Patients Is a Missing Piece of the Puzzle in the COVID-19 Management in Indonesia // *ACS Infect. Dis*. 2021. Vol. 7, 2. P. 203–205.
17. Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sanchez E. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020. Vol. 75, Iss. 7. P. 1681–1684.
18. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, Iss. 9. P. 2459–2468.
19. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy // *Open Forum Infectious Diseases*. 2017. Vol. 4. P. ofw249.
20. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The Lancet infectious diseases*. 2020. Vol. 20. P. 425–434.
21. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19: an evidence based guideline // *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27. P. 61–66.
22. Stevens V., Dumyati G., Fine L.S. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection // *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2011. Vol. 53. P. 42e8.
23. Tabah A., Bassetti M., Kollef M.H. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European society of intensive Care medicine (ESICM) and European society of clinical Microbiology and infectious diseases (ESCMID) critically ill patients study group (ESGCIP) // *Int Care Med*. 2019. Vol. 46. P. 245–265.
24. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323(11). P. 1061–1069.
25. 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 (London, England)*. 2020. Vol. 395. P. 1054e62.

References

1. Gajsenok O.V. Lekarstvennye vzaimodejstviya i pobochnye jeffekty sovmestnogo naznachenija hlorohina/gidroksihlorohina i azitromicina: k voprosu racional'noj farmakoterapii pacientov s COVID-19 protivomal'jarijnymi preparatami [Drug interactions and side effects of co-administration of chloroquine / hydroxychloroquine and azithromycin: on the issue of rational pharmacotherapy of patients with COVID-19 antimalarial drugs]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2020;16 (3):481-6. Russian.
2. Kalinovskaja E.E. V polovine regionov udvoilis' zakupki rekomendovannyh pri oslozhenijah COVID-19 antibiotikov [Purchases of antibiotics recommended for complications of COVID-19 have doubled in half of the regions]. *Farmaceuticheskij vestnik*. Russian. Available from: <https://pharmvestnik.ru/content/news/V-polovine-regionov-udvoilis-zakupki-rekomendovannyh-pri-slozhenijah-COVID-19-antibiotikov.html>.
3. Kozlov R.S. O primenenii antibakterial'nyh preparatov u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 [On the use of antibacterial drugs in patients with a new coronavirus infection COVID-19]. Russian.

Available from: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2985&fbclid=IwAR3WHmFmS1i6TEIGMUXvdbQDay3FiZBFsgQEnBlzU0MVurvhhwk9tmqjheo>.

4. Minzdrav RF [The Ministry of Health of the Russian Federation]. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii (versija 9.0 ot 26.10.2020). Moscow; 2020. Russian.
5. Minzdrav RF [The Ministry of Health of the Russian Federation]. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii (versija 10.0 ot 08.02.2021). Moscow; 2021. Russian.
6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:13.
7. Buetti N, Mazzuchelli T, Priore EL. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81:e148-9.
8. Chen T, Wu D, Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
9. Fan HH, Wang LQ, Liu WL. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1051-6.
10. Gautret F, Lagler JC, Parola P. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;10:949.
11. Getahun H, Smith I, Trivedi K. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization*. 2020;98:442-A.
12. Huttner B, Catho G, Pano-Pardo JR. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles. *Clin Microbiol Inf: Off Publ Eu Soc Clin Microbiol Inf Dis*. 2020;26(7):808-10.
13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2016;63:e61e111.
14. Langford BJ, So M, Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):162-9.
15. Metlay JP, Waterer GW, Long AC. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Off Clin Pract Guideline Am Thor Soc Inf Dis Soc Am, Am J Respirat Crit Care Med*. 2019;200:e45e67.
16. Prasetyoputri A. Detection of Bacterial Coinfection in COVID-19 Patients Is a Missing Piece of the Puzzle in the COVID-19 Management in Indonesia. *ACS Infect. Dis*. 2021;7(2):203-5.
17. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75(7):1681-4.
18. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):2459-68.
19. Rhee C. Using procalcitonin to guide antibiotic therapy. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4:ofw249.
20. Shi H, Han X, Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20:425-34.
21. Sieswerda E, de Boer MJ, Bonten MMJ. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 e an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27:61-6.
22. Stevens V, Dumyati G, Fine LS. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am*. 2011;53:42e8.
23. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European society of intensive Care medicine (ESICM) and European society of clinical Microbiology and infectious diseases (ESCMID) critically ill patients study group (ESGCIP). *Int Care Med*. 2019;46:245-65.
24. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
25. 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 (London, England)*. 2020;395:1054e62.

Библиографическая ссылка:

Идрисова Б.Ю. Антибактериальная терапия пациентов с *Covid-19* // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-9.pdf> (дата обращения: 25.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-9*

Bibliographic reference:

Idrisova BY. Antibakterial'naja terapija pacientov s Covid-19 [Antibacterial therapy of patients with Covid-19]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Jun 25];3 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-9

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ
И СТЕПЕНИ АДАПТИРОВАННОСТИ

Е.А. ТАКОЕВА

*Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУ науки Федеральный научный центр
«Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНИЦ РАН),
ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362025, Россия, e-mail: elena_takoeva@mail.ru*

Аннотация: *Целью работы* было выявить ранние признаки нарушений макро- и микрогемодинамики у относительно здоровых лиц с повышенным индексом массы тела с учетом качества адаптации. **Материалы и методы исследования.** После получения информированного согласия проведено исследование показателей микроциркуляции и суточного мониторирования АД у 60 студентов-медиков в возрасте $20,05 \pm 1,46$ лет в весенний сезон (апрель-май) 2019 года. По признаку – нормального или повышенного индекса массы тела добровольцев из студентов-медиков распределяли на 2 группы: 1 – Контроль – студенты с индексом массы тела $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ ($n=30$); 2 – студенты с индексом массы тела $> 24,9 \text{ кг/м}^2$ ($n=30$). В рамках обеих групп по результатам косинорного анализа суточного мониторирования АД выделяли подгруппы: 1А. успешно адаптированные ($n=17$); 1В – с десинхронозом ($n=13$); 2А – успешно адаптированные ($n=9$); 2В – с десинхронозом ($n=21$), в дальнейшем проводили сравнительный анализ по наличию «десинхроноза» и по полу. Мониторинг состояния микроциркуляторного русла изучали на ультразвуковом доплеровском анализаторе «Ангиодин-ПК». Наличие успешной адаптации или десинхроноза оценивали по данным хронобиологического анализа суточного мониторирования артериального давления на приборе *BPLab*, ориентируясь на наличие 12 и 24-часовых косинусоид. **Результаты и их обсуждение.** Выявлены достоверные отличия в работе сердечно-сосудистой системы у студентов с индексом массы тела выше $24,9 \text{ кг/м}^2$ (нарушения циркадианных и двенадцатичасовых ритмов), гендерные отличия показателей микроциркуляторного русла, более выраженные нарушения отмечены у юношей. **Выводы.** Избыточный вес у молодежи является серьезной медико-социальной проблемой, в сочетании с дизрегуляторными нарушениями (десинхронозом) сопровождается развитием «латентной» АГ с периферической гипоперфузией.

Ключевые слова: десинхроноз, успешная адаптация, доплерография, абдоминальный тип ожирения, микроциркуляция.

SPECIAL ASPECTS OF MICROCIRCULATORY REGULATION IN MEDICAL STUDENTS
DEPENDING ON METABOLIC DIFFERENCES AND THE DEGREE OF ADAPTATION

Е.А. ТАКОЕВА

*Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy
of Sciences, (IBMR VSC RAS), Pushkinskaya Str., 47, Vladikavkaz, RNO-Alania, 362025, Russia,
e-mail: elena_takoeva@mail.ru.*

Abstract. *The research purpose* was to identify early signs of macro - and microhemodynamic disorders in relatively healthy individuals with an increased body mass index, taking into account the quality of adaptation. **Materials and methods.** After obtaining informed consent, a study of microcirculation indicators and daily blood pressure monitoring was conducted in 60 students aged $20,05 \pm 1,46$ years in the spring season (April-May) of 2019. On the basis of normal or elevated body mass index (BMI), the volunteers from students were divided into 2 groups: the 1st group – control-students with a BMI of 24.9 kg/m^2 ($n=30$); the 2nd group - students with a BMI of $> 24.9 \text{ kg/m}^2$ ($n=30$). Within both groups, based on the results of the cosynor analysis of the SMAD, subgroups were distinguished: the group 1A. Successfully adapted (UA) ($n=17$); the group 1B - with desynchronosis (D) ($n=13$); the group 2A - UA ($n=9$); the group 2B - with D ($n=21$), later a comparative analysis was performed for the presence of "desynchronosis" and for gender. Monitoring of the state of the microcirculatory bed was studied on an ultrasound Doppler analyzer "Angiodin-PC". The presence of successful adaptation or desynchronosis was evaluated according to the chronobiological analysis of daily blood pressure monitoring on the *BPLab* device, focusing on the presence of 12 and 24-hour cosines. **Results and its discussion.** There were significant differences in the work of the cardiovascular system in students with a body mass index above 24.9 kg/m^2 (violations of circadian and twelve-hour rhythms), gender differences in indicators of the microcirculatory bed, more pronounced violations were noted in young men. **Conclusions.** Overweight in young people is a serious medical and

social problem, combined with dysregulatory disorders (desynchronosis) is accompanied by the development of "latent" hypertension with peripheral hypoperfusion.

Keywords: desynchronosis, successful adaptation, Dopplergraphy, abdominal obesity, microcirculation.

Актуальность. В связи с ускорением темпа жизни, нарушением распределения времени сна и бодрствования, экологически неблагоприятными условиями окружающей среды, умственным перенапряжением, нарушением ритма приема пищи, входящими в противоречие с естественными биоритмами человека, происходит десинхронизация организма и перестройка работы его систем [1-7, 13]. Степень реактивности организма на стресс факторы зависит от индивидуального ресурса организма и от сложившихся в процессе эволюции адаптационных механизмов. Десинхронизация биологических ритмов организма и нарушение его работы в целом приводит к сбою в работе функциональных систем человека, в том числе такой важной как *сердечно-сосудистая система* (ССС) [8-11, 14]. Десинхронозы влияют на возникновение и течение ряда заболеваний, среди которых *абдоминальный тип ожирения* (АО) занимает одну из лидирующих позиций. Вопросы ожирения учеными всего мира исследуется уже давно, но остается много спорных вопросов, связанных с возникновением у молодых людей современного общества избыточного веса, который, в свою очередь, ведет к еще более выраженным нарушениям в работе ССС.

Цель исследования – выявить ранние признаки нарушений макро- и микрогемодинамики у относительно здоровых лиц с повышенным индексом массы тела с учетом качества адаптации.

Материалы и методы исследования. После получения информированного согласия проведено исследование показателей микроциркуляции и суточного мониторирования АД у 60 студентов-медиков в возрасте $20,05 \pm 1,46$ лет в весенний сезон (апрель-май) 2019 года. Весной отмечается активация тиреоидной системы (максимальная концентрация тиреотропного гормона, акрофаза содержания T_3), T_3 дает более быстрый метаболический эффект чем T_4 , что означает активацию обменных процессов в этот период [2]. *Критерии включения:* отсутствие жалоб на самочувствие, отсутствие установленной АГ и других нарушений ССС; студенты, участвующие в исследовании, не принимали лекарственные препараты. *Критерии исключения:* диагностированная АГ и другие заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной системы.

По признаку – нормального или повышенного *индекса массы тела* (ИМТ) добровольцев из студентов-медиков распределяли на 2 группы: 1 – Контроль – студенты с ИМТ $< 24,9$ кг/м² ($n=30$); 2 – студенты с ИМТ $> 24,9$ кг/м² ($n=30$). ИМТ определяли по формуле ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)² (ВОЗ). В рамках обеих групп по результатам косинорного анализа *суточного мониторирования АД* (СМАД) выделяли подгруппы: 1А. *успешно адаптированные* (УА) ($n=17$); 1В – с *десинхронозом* (Д) ($n=13$); 2А – УА ($n=9$); 2В – с Д ($n=21$), в дальнейшем проводили сравнительный анализ по наличию «десинхроноза» и по полу. Тип ожирения определяли по соотношению окружности талии и обхвату бедер, при *абдоминальном ожирении* (АО) соотношение у женщин больше 0,85, а у мужчин 1,0.

По данным хронобиологического анализа (СМАД, *BPLab* МнСДП-3) при высокой кратковременной вариабельности АД не удается получить достоверные оценки для параметров косинорной аппроксимации (либо удается получить оценки только для аппроксимации 24-часовой косинусоидой), что является одним из признаков нарушения регуляции АД в суточном и ультрадианном диапазонах. Наличие обеих синусоид оценивали, как УА, отсутствие хотя бы одной – как десинхроноз. Согласно рекомендаций по данному прибору изучали показатели АД (дневные, ночные и суммарные за сутки) с интервалами измерения днем – 15, ночью – 30 минут.

Допплерографию проводили на ультразвуковом доплеровском анализаторе «Ангиодин-ПК» (Биосс, датчик 16 МГц) с 10 до 15 часов дня. Исследовали жидкостный обмен и скорость кровотока в сосудах ногтевого ложа пальцев обеих рук, как объективных показателей *микроциркуляции* (МЦ) крови в организме человека. У каждого респондента показатели были усреднены по данным 10 пальцев рук по каждому исследуемому параметру. Нарушения МЦ в данном случае отражают возможные нарушения центральной *гемодинамики*. Регистрировали *среднюю* (М), *систолическую* (S) и *диастолическую* (D) скорости кровотока. Расчёт индекса сосудистого сопротивления (*географический индекс Пурсело* (RI)), *пульсационного индекса* (Гослинга – PI) и *индекса Стюарта* (SD) производился автоматически в режиме реального времени. Респондент находился в комфортных для него условиях (теплое, тихое, хорошо проветриваемое помещение) после 15 минутного покоя, в положении лежа.

Статистический анализ данных проводили непараметрическим методом с определением *медианы* (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-й и 75-й перцентилей в связи с малым количеством вариантов в выборке с использованием программного обеспечения *Statistica 10.0* («StatSoft, Inc»), степень значимости отличий по критерию Вилкоксона – $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Во 2-й (А и В) группе выявлено изменение суточной динамики АД по базовым показателям СМАД (мезору, амплитуде, акрофазе и спектральной архитектонике периодов колебаний) (табл.1). Хронобиологический анализ у этой группы показал отсутствие 12-ти и 24-х часовых аппроксимаций у 69,0% обследуемых, что свидетельствует о наличии у них Д. В группе 1 (А и В) Д от-

мечали в 44,4% случаев. Хронобиологические изменения служат доклиническими критериями формирования сердечно-сосудистой патологии, и без коррекции сопровождаются клинической манифестацией. Вклад амплитуды 24-х часового ритма АД выражен больше, чем 12-ти часовых ритмов, и выступает как маркер патологического процесса уже на первых этапах дестабилизации адаптационного синдрома со стороны центральных механизмов регуляции, при этом нарушения 12-ти часовой ритмики более соответствуют дестабилизации 12-ти часовых метаболических и микроциркуляторных циклов. Анализ 2 (А и В) группы по величине ночного снижения *систолического* (САД) и *диастолического* (ДАД) *артериального давления* (суточных индексов САД и ДАД), выявил патологические варианты (с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений) суточных кривых АД в 60,0% случаев (18 человек): *нон-дипперы* – 43,3% (13 человек) (признак недостаточного ночного снижения АД), *гипер-дипперы* – 13,3% (4 человека) (повышенная степень ночного снижения АД) и *найт-пикеры* – 3,3% (1 человек) (ночная гипертензия, СИ САД<0). Только в 40,0% был зафиксирован нормальный суточный профиль АД (диппер). Группа 1 (А и В) показала совершенно иные результаты: *дипперы* – 19 человек (63,3%); *нон-дипперы* – 11 человек (36,8%); *найт-пикеры* и *гипердипперы* не зафиксированы (табл. 1). Мы полагаем, что низкий процент *нон-дипперов* в 1 группе связан с учебной нагрузкой на студентов, т.к. по данным *параллельного исследования хронотипа (МСТQ)* происходит «отход ко сну» после полуночи и середина сна смещается на ранние утренние часы, когда уже должна происходить активация гормональной системы.

Таблица 1

Параметры СМАД у студентов-медиков

Показатели (мм.рт.ст.)	1 группа - студенты с индексом массы тела $\leq 24,9$ кг/м ² (n=30)		2 группа – студенты с индексом массы тела $> 24,9$ кг/м ² (n=30)	
	1 А (n=17)	1 В (n=13)	2 А (n=9)	2 В (n=21)
Систолическое артериальное давление				
Суточный показатель	124,0 (119,0; 127,0)	129,0 (127,0; 129,0)	127,0 (126,0; 144,0)	154,0* (144,0; 157,0)
Дневной показатель	126,0 (123,0; 130,0)	134,0 (111,0; 137,0)	131,0 (128,0; 143,0)	158,0* (150,0; 160,0)
Ночной показатель	120,0 (108,0; 122,0)	124,0 (100,0; 126,0)	121,0 (114,0; 130,0)	132,0* (129,0; 138,0)
Диастолическое артериальное давление				
Суточный показатель	71,0 (68,0; 72,0)	68,0 (66,0; 70,0)	72,0 (69,0; 77,0)	82,0* (78,0; 89,0)
Дневной показатель	73,0 (70,0; 75,0)	70,0 (68,0; 72,0)	73,0 (71,0; 77,0)	86,0* (80,0; 91,0)
Ночной показатель	65,0 (59,0; 67,0)	62,0 (58,0; 66,0)	69,0 (63,0; 70,0)	75,0- (71,0; 80,0)
Среднее артериальное давление				
Суточный показатель	89,0 (85,0; 90,0)	88,0 (83,0; 91,0)	91,0 (87,0; 99,0)	105,0* (97,0; 109,0)
Дневной показатель	91,0 (87,0; 93,0)	90,0 (85,0; 95,0)	92,0 (88,0; 99,0)	110,0* (98,0; 113,0)
Ночной показатель	81,0 (78,0; 84,0)	79,0 (77,0; 87,0)	88,0 (83,0; 89,0)	94,0* (88,0; 97,0)
Вариабельность систолического артериального давления				
Дневной показатель	13,0 (10,0; 14,0)	11,0 (9,0; 13,0)	11,0 (10,0; 14,0)	15,0* (13,0; 15,0)
Ночной показатель	12,0 (7,0; 13,0)	8,0 (5,0; 11,0)	11,0 (9,0; 12,0)	13,0* (11,0; 15,0)
Вариабельность диастолического артериального давления				
Дневной показатель	11,0 (8,0; 13,0)	11,0 (9,0; 12,0)	10,0 (9,0; 13,0)	12,0 (10,0; 13,0)
Ночной показатель	8,0 (7,0; 10,0)	7,0 (6,0; 10,0)	10,0 (9,0; 10,0)	11,0 (9,0; 13,0)

Примечание: Данные представлены в виде медианы и перцентелей 25% и 75%,

* – достоверность по критерию Вилкоксона между группами 2А и 2В

В группе 1B и 2A не выявлено достоверных отличий к группе 1A, хотя прослеживается тенденция к увеличению показателей (САД и ДАД), более выражено в группе 2A. В группе 2B отмечается статистически значимое увеличение САД, ДАД (за исключением ночного показателя) и среднего АД, по отношению к группе 2A. Во 2B группе, средние значения вариабельности САД статистически значимо выше к группе 2A (табл.1), при индивидуальной оценке этих показателей у студентов отмечалось повышение вариабельности САД и днем и ночью у 9 (30%) и 8 (26,7%) студентов-медиков. Тенденция к повышению вариабельности ДАД днем отмечена у 6 (20%) и 7 (23,3%) студентов. Представленное увеличение вариабельности САД и ДАД характерно для «мягкой» АГ и является высокой прогностической ценностью при возникновении сердечно-сосудистых осложнений у молодежи [11].

Анализ половых особенностей показал, что в группе 2B у юношей изменяется (отмечается рост показателя) процент времени – индекс времени (ИВ), в течение которого систолическое и диастолическое АД превышает критический уровень за соответствующий временной период в дневное и ночное время. Показатель ИВ САД был достоверно выше к группе 1B (днем – 35,36%, $p < 0,001$; ночью – 35,86%, $p < 0,001$). У девушек 2B группы достоверных изменений к группе 2A отмечено не было. Результаты обследования доплерографии во 2A группе по отношению к группе 1A не показали статистически значимых изменений скоростей кровотока (M, S, D). Между группами юношей и девушек также не наблюдаются достоверных отличий (рис.1).

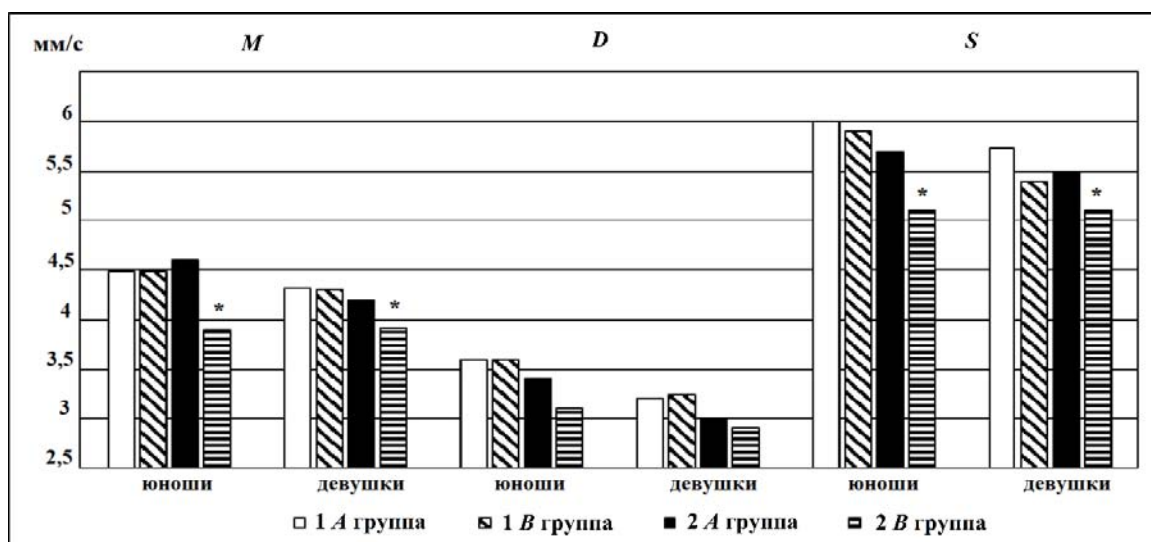


Рис. 1 Динамика показателей скоростей кровотока (M – средняя скорость кровотока, S – систолическая скорость кровотока, D – диастолическая скорость кровотока; * – статистическая достоверность ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1A и 1B группами)

При анализе перфузии тканей в группе 2B у обследуемых студентов-медиков в точках фиксации сигнала доплерографом обнаружено достоверно значимое снижение средней скорости кровотока (M) как у юношей так и у девушек на 17% и 12,3%, соответственно ($p < 0,01$; $p < 0,01$), преимущественно за счет S скорости ($p < 0,01$; $p < 0,02$), что говорит о периферической гипоперфузии (рис. 1).

Анализ данных доплерографии у юношей 2B группы выявил увеличение пульсационного индекса Гослинга (PI), и реографического индекса – RI (индекс Пурсело) (рис.2). Интенсивность капиллярного кровотока находится в прямой корреляции с тонусом сосудов, что дает нам основания по характеру перфузии судить о величине транскапиллярного обмена в тканях. В сравнении с индексом Пурсело, определяющим общее периферическое сосудистое сопротивление индекс Гослинга, имплицитно упрощает качественные качества сосудистой стенки и оказывается более чувствительным показателем. Эти индексы целесообразно использовать в тандеме, ввиду отличия описываемых ими показателей кровотока. Структурные изменения сосудов сопротивления, которые включают сужение просвета сосудов и утолщение стенки, сопряжены со стабилизацией расстройств микроциркуляции. У студентов 2B группы характерно усиление вазоконстрикции (рис. 2).

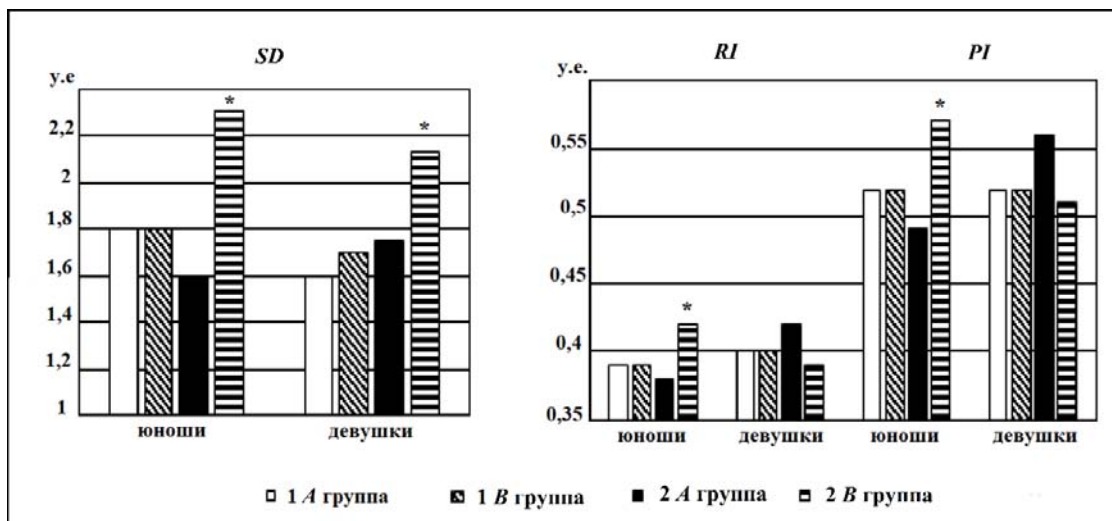


Рис. 2. Динамика показателей пульсационного индекса (PI), индекса сопротивления (RI) и Стьюарта (SD) у девушек и юношей (* – статистическая достоверность ($p \leq 0,05$) по сравнению с 1А и В группами)

Индекс Стьюарта – SD достоверно выше ($p < 0,01$) у юношей и девушек с Д к группам 1А и В, что характеризует преобладание систолической скорости кровотока над диастолической (рис. 2). В группе студентов-медиков с $ИМТ \geq 24,9 \text{ кг/м}^2$ выявлены изменения микроциркуляторного звена. Для подтверждения того фактора, что повышение ИМТ в молодом возрасте $\geq 24,9 \text{ кг/м}^2$ влияет на показатели системы гемодинамики в микроциркуляторном русле, мы провели корреляционный анализ, который показал отрицательные корреляции между ИМТ и скоростями кровотока M , S и D ($r = - 0,58$; $r = - 0,56$; $r = - 0,52$).

У юношей в отличие от девушек все индексы имеют достоверные отличия (PI, RI, SD), а у девушек наблюдается лишь тенденция к их изменению, в то время как у юношей и девушек с успешной адаптацией не отмечено достоверных отличий от нормы.

По данным литературы, при оценке микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии отмечена разница исследуемых показателей между мужским и женским полом [8]. Достоверное снижение коэффициента вариации и повышение относительной сатурации кислорода крови, который обратно пропорционален количеству потребляемого тканями кислорода, отмечены у женщин [8]. Т.о., у мужчин отмечено более эффективное снабжение тканей O_2 , что коррелирует с нашими данными у здоровых лиц по показателю средней скорости кровотока. Статистически значимое снижение показателя (M) при десинхронозе говорит о снижении адаптационного ресурса с развитием метаболической тканевой гипоксии на фоне дисрегуляции системного и периферического кровотока.

Е.Ю. Шаламова и соавт. (2019) описывают, что из-за социальных условий, обследованная ими молодежь (студенты-медики) представляет группу риска по формированию десинхронизации параметров гемодинамики. Авторами выявлены выраженные гендерные отличия параметров СМАД. Наиболее высокие значения ЧСС отмечены в женской группе, а САД в мужской. Исследования показали, что механизмы вегетативной регуляции у юношей характеризуются интенсивностью парасимпатической активности, особенно в ночное время, а у девушек преобладает симпатическое влияние ВНС [12].

Так, при оценке биоритмов у 67,0% 2В группы выявлено отсутствие 12-ти часовых ритмов (косинусоид), что свидетельствует о нарушении регуляционных процессов на периферии (уровень метаболизма). У 33,0% студентов отсутствовали как 12-ти, так и 24-х часовые ритмы, что свидетельствует о нарушении и центрального и периферического звеньев регуляции. Хронобиологические нарушения служат критериями диагностики доклинических нарушений регуляции в сердечно-сосудистой системе, и без коррекции способствуют манифестации уже клинических проявлений. Вклад нарушения косинусоид 24-х часового ритма АД выражен больше, чем 12-ти часовых, и способен выступать как маркер хронопатологического процесса уже на первых этапах дестабилизации адаптационного синдрома со стороны центральных механизмов регуляции, при этом нарушения 12-ти часовой ритмики более соответствуют дестабилизации 12-ти часовых метаболических и микроциркуляторных циклов и сопровождают абдоминальное ожирение в группе обследованных студентов. Студенты-медики составляют особую социальную группу населения, т.к. они относятся к группе повышенного риска вследствие высокого и длительного психоэмоционального напряжения, которое может являться стресс-фактором для возникновения абдоминального типа ожирения.

Выводы: Оценка адаптации позволяет выделить студентов с разным уровнем здоровья – успешно адаптированных и с десинхронозом. В группе с абдоминальным типом ожирения отмечено стойкое по-

вышение среднего, систолического и диастолического артериального давления (за сутки, днем и ночью), наиболее выраженное у студентов с десинхронозом. При сочетании абдоминального ожирения и десинхроноза отмечены нарушения степени снижения ночного систолического артериального давления, т.е. уже появляются признаки скрытой (маскированной АГ). Т.о. избыточный вес у молодежи является серьезной медико-социальной проблемой, в сочетании с дисрегуляторными нарушениями (десинхронозом) сопровождается развитием «латентной» АГ с периферической гипоперфузией.

Литература

1. Агальцов М.В., Арутюнян Г.Г., Драпкина О.М. Ожирение и сон: влияние дефицита сна на массу тела // РМЖ. Медицинское образование. 2019. №1(1). С. 10–15.
2. Бабошина Н.В. Исследование микроциркуляции крови у детей 8 и 10 лет с использованием дыхательной пробы // Вестник РГМУ. 2016. № 3. С. 56–62.
3. Барабаш Л.В. Анализ результатов лабораторных исследований с учетом цирканнуальных ритмов // Клиническая лабораторная диагностика. 2012. №12. С. 14–17.
4. Иванов К.П. Современные медицинские проблемы микроциркуляции и гипоксического синдрома // Вестник РАМН. 2014. Т. 1-2. С. 57–63.
5. Классина С.Я. Саморегуляторные реакции в микроциркуляторном русле ногтевого ложа пальцев рук у человека при психоэмоциональном напряжении // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №2. С. 408–412.
6. Ковтун О.П., Ануфриева Е.В., Полушина Л.Г. Гендерно-возрастные особенности компонентного состава тела у школьников с избыточной массой и ожирением // Медицинская наука и образование Урала. 2019. №3. С. 139–145.
7. Кучиева М.Б., Чаплыгина Е.В., Вартанова О.Т., Аксенова О.А., Евтушенко А.В., Нор-Аревян К.А., Елизарова Е.С., Ефремова Е.Н. Сравнительный анализ конституциональных особенностей различных поколений здоровых юношей и девушек Ростовской области // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. С. 50–59.
8. Овчиникова О.А. Оценка гендерных особенностей вегето-сосудистой регуляции микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии // Ярославский педагогический вестник. 2010. Т.3, №3. С. 51–55.
9. Осипов А.Ю., Воронцов С.В., Петухова Л.А. Динамика изменений значений массы тела студентов за период обучения // Проблемы современного педагогического образования. 2018. №58-4. С. 198–201.
10. Сумин А.Н., Безденежных А.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Индекс массы тела у больных ишемической болезнью сердца и непосредственные результаты коронарного шунтирования // Российский кардиологический журнал. 2015. №11(127). С. 63–69.
11. Халидуллина О.Ю., Ушакова С.А., Петрушина А.Д., Куличенко М.П. Особенности наследственной отягощенности у детей с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // Университетская медицина Урала. 2019. Т.5, №3. С. 5–9.
12. Шаламова Е.Ю., Рагозин О.Н., Бочкарев М.В. Дезадаптивные реакции сердечно-сосудистой системы во взаимосвязи с функцией сна и копинг-поведения у студентов северного медицинского вуза // Артериальная гипертензия. 2019. Т.25, №2. С. 176–189.
13. Fagrell B. Microcirculation of the Skin // The physiology and pharmacology of the microcirculation. 2013. №1. P. 423.
14. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods // Microcirculation. 2012. Vol. 19(1). P. 47–64.

References

1. Agal'cov MV, Arutyunyan GG, Drapkina OM. Ozhirenie i son: vliyanie deficyta sna na massu tela [Obesity and sleep: the effect of sleep deficiency on body weight]. RMZH. Medicinskoe obrazovanie. 2019;1(1):10-5. Russian.
2. Baboshina NV. Issledovanie mikrociirkulyacii krovi u detej 8 i 10 let s ispol'zovaniem dyhatel'noj proby [Study of blood microcirculation in children aged 8 and 10 years using a respiratory test]. Vestnik RGMU. 2016;3:56-62. Russian.
3. Barabash LV. Analiz rezul'tatov laboratornyh issledovanij s uchetom cirkannual'nyh ritmov [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012;12:14-7. Russian.
4. Ivanov KP. Sovremennye medicinskie problemy mikrociirkulyacii i gipoksicheskogo sindroma. Vestnik RAMN. 2014;1-2:57-63. Russian.

5. Klassina SYA. Samoregulyatornye reakcii v mikroциркуляторном rusle nogtevogo lozha pal'cev ruk u cheloveka pri psihoemocional'nom napryazhenii [Self-regulatory reactions in the microcirculatory bed of the nail bed of the fingers of a person with psychoemotional stress]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2013;2:408-12. Russian.
6. Kovtun OP, Anufrieva EV, Polushina LG. Genderno-vozzrastnye osobennosti komponentnogo sostava tela u shkol'nikov s izbytochnoj massoj i ozhireniem [Gender and age features of the body component composition in overweight and obese schoolchildren]. Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2019;3:139-45. Russian.
7. Kuchieva MB, SHaplygina EV, Vartanova OT, Akseanova OA, Evtushenko AV, Nor-Arevyan KA, Elizarova ES, Efremova EN. Sravnitel'nyj analiz konstitucional'nyh osobennostej razlichnyh pokolenij zdorovyh yunoshej i devushek Rostovskoj oblasti [Comparative analysis of constitutional features of different generations of healthy young men and women of the Rostov region]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017;5:50-9. Russian.
8. Ovchinnikova OA. Ocenka gendernyh osobennostej vegeto-sosudistoj regulyatsii mikroциркуляtsii metodom lazernoj dopplerovskoj floumetrii [Evaluation of gender features of vegetative-vascular regulation of microcirculation by laser Doppler flowmetry]. YAroslavskij pedagogicheskij vestnik. 2010;3:51-5. Russian.
9. Osipov AYU, Voroncov SV, Petuhova LA. Dinamika izmenenij znachenij massy tela studentov za period obucheniya [Dynamics of changes in the values of students ' body weight during the training period]. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2018;58-4:198-201. Russian.
10. Sumin AN, Bezdeneznyh AV, Ivanov SV, Barbarash OL. Indeks massy tela u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdca i neposredstvennyye rezul'taty koronarnogo shuntirovaniya [Body mass index in patients with coronary heart disease and immediate results of coronary bypass surgery]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015;11(127):63-9. Russian.
11. Halidullina OYU, Ushakova SA, Petrushina AD, Kulichenko MP. Osobennosti nasledstvennoj otyagoshchennosti u detej s arterial'noj gipertenziej i izbytochnoj massoj tela [Features of hereditary burden in children with arterial hypertension and overweight]. Universitetskaya medicina Urala. 2019;3:5-9. Russian.
12. SHalamova EYU, Ragozin ON, Bochkarev MV. Dezadaptivnye reakcii serdechno-sosudistoj sistemy vo vzaimosvyazi s funkciej sna i koping-povedeniya u studentov severnogo medicinskogo vuza [Maladaptive reactions of the cardiovascular system in relation to the function of sleep and coping behavior in students of the northern medical university]. Arterial'naya gipertenziya. 2019;25(2):176-89. Russian.
13. Fagrell B. Microcirculation of the Skin. The physiology and pharmacology of the microcirculation. 2013;423.
14. Roustit M, Cracowski JL. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods. Microcirculation. 2012;19(1):47-64.

Библиографическая ссылка:

Такоева Е.А. Особенности микроциркуляторной регуляции у студентов-медиков в зависимости от метаболических различий и степени адаптированности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-10.pdf> (дата обращения: 28.06.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-10*

Bibliographic reference:

Takeeva EA. Osobennosti mikroциркуляtornoj regulyatsii u studentov-medikov v zavisimosti ot metabolicheskikh razlichij i stepeni adaptirovannosti [Special aspects of microcirculatory regulation in medical students depending on metabolic differences and the degree of adaptation]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Jun 28];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-10.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-10

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/e2021-3.pdf>