

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, №6, 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: 30.12.2021

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

ПЛУТАХИНА А.С., ИВАШИНЕНКО Д.М., БУРДЕЛОВА Е.В. ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОКСЕТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА COVID-19 (обзор литературы) PLUTAKHINA A.S., IVASHINENKO D.M., BURDELOVA E.V. THE APPLICATION OF FLUOXETINE (FLUOXETINUM) FOR THE TREATMENT OF PERINATAL DEPRESSION DURING THE PANDEMIC COVID-19 CORONAVIRUS (literature review)	7
ЗЕЛЬТЕР П.М., ПЫШКИНА Ю.С. СЕГМЕНТАЦИЯ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ZELTER P.M., PYSHKINA YU.S. SEGMENTATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY DATA FOR ASSESSMENT OF ARTERIAL AND VENOUS BLOOD SUPPLY TO LIVER	16
КОЛЕСОВ М.А., ПОСТНИКОВ М.А., ПАНКРАТОВА Н.В., НЕСТЕРОВ А.М., САГИРОВ М.Р., ИСПАНОВА С.Н., ПОСТНИКОВА Е.М., КОЛЕСОВА А.М. ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОМОМЕНТНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛЕЙ ЧЕЛЮСТЕЙ В ДВУХ ВЗАИМНОПЕРПЕНДИКУЛЯРНЫХ ПЛОСКОСТЯХ С ПОМОЩЬЮ ТРЕХМЕРНОГО АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО АППАРАТА «ТРИАДА» KOLESOV M.A., POSTNIKOV M.A., PANKRATOVA N.V., NESTEROV A.M., SAGIROV M.R., ISPANOVA S.N., POSTNIKOVA E.M., KOLESOVA A.M. THE POSSIBILITY OF SIMULTANEOUS MEASUREMENT THE PARAMETERS OF JAW MODELS IN TWO MUTUALLY PERPENDICULAR PLANES USING A THREE-DIMENSIONAL ANTHROPOMETRIC DEVICE «TRIAD»	23
БУГРИМОВ Д.Ю., ФИЛИН А.А., ЛИДОХОВА О.В., КЛИМОВИЧ А.А. ПАТОМОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОДИФИКАЦИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ BUGRIMOV D.Yu., FILIN A.A., LIDOKHOVA O.V., KLIMOVICH A.A. PATHOMORPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF RADIO RESISTANCE MODIFICATION IN THERAPY OF CERVICAL TUMORS	28
КОПАЛИАНИ Д.М., БЛАГОВЕСТНОВ Д.А., ЯРЦЕВ П.А., САМСОНОВ В.Т., АРУТЮНОВА В.Г., СКУКИН Д.С. ВОЗМОЖНОСТИ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕДКИХ ВИДОВ ПЕРФОРАЦИЙ ПОЛЫХ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА KOPALIANI D.M., BLAGOVESTNOV D.A., YARTSEV P.A., SAMSONOV V.T., ARUTYUNOVA V.G., SKUKIN D.S. POSSIBILITIES OF VIDEOLAPAROSCOPY IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RARE CASES OF THE HOLLOW ORGANS PERFORATION OF GASTROINAL TRACT	33
НАУМОВ А.Г., ШПРЫКОВ А.С., КРЮКОВ Э.Р. СЛУЧАЙ ГРИППОПОДОБНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОГО ЛЁГочНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ НА ФОНЕ ПРИЁМА РИФАМПИЦИНА (случай из практики) NAUMOV A.G., SHPRYKOV A.S., KRYUKOV E.R. A CASE OF FLU-LIKE SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHILE TAKING RIFAMPICIN (case from practice)	39
ЛЕОНТЬЕВ А.В., ДАНИЛОВ М.А., МАЛЕЕВ Ю.В., МАЛЮКОВ Н.А. ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛУЧЕВЫХ ЯЗВ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ LEONTIEV A.V., DANILOV M.A., MALEEV Yu.V., MALYUKOV N.A. THE USE OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA IN THE COMPLEX TREATMENT OF RADIATION ULCERS OF THE PERIANAL REGION	44
ГАЛКИН В.А., ПРОХОРОВ С.А., ГАВРИЛЕНКО Т.В., ЕФРЕМОВ И.В., ЧИРКОВА Р.В. СИСТЕМНЫЙ СИНТЕЗ ПАРАМЕТРОВ В МЕДИЦИНЕ GALKIN V.A., PROKHOROV S.A., GAVRILENKO T.V., EFREMOV I.V., CHIRKOVA R.V. SYSTEM SYNTHESIS BIOPARAMETERS IN MEDICINE	50

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE**

- ДАВЛЕТОВА Н.Х., ТАФЕЕВА Е.А.**
АНАЛИЗ ГОТОВНОСТИ СТУДЕНТОВ СПОРТИВНОГО ВУЗА ВЕСТИ ЗДОРОВЫЙ
ОБРАЗ ЖИЗНИ 56
DAVLETOVA N.Ch., TAFEEVA E.A.
ANALYSIS OF READINESS OF SPORT UNIVERSITY STUDENTS TO HEALTHY LIFESTYLE

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

- ВАЛЕНТИНОВ Б.Г., СУХИХ Г.Т., ВОЛОЧАЕВА М.В., ПЛАТОНОВ В.В., ДУНАЕВ В.А., ДАТИЕВА Ф.С.**
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ХЛОРОФОРМНОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЧАБРЕЦА
(ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО) (*THYMUS SERPYLLUM L.*, СЕМЕЙСТВО ЯСНОТКОВЫЕ –
LAMIACEOЕ) (Сообщение II) 63
VALENTINOV B.G., SUKHICH G.T., VOLOCHAEVA M.V., PLATONOV V.V., DUNAEV V.A., DATIEVA F.S.
CHEMICAL COMPOSITION OF THE CHLOROFORM EXTRACT OF THE HERB OF THYME
(Creeping Thyme) (*THYMUS SERPYLLUM L.*, FAMILY LIGHT - *LAMIACEOЕ*) (Report II)
- СУББОТИНА Т.И., КУПРИНА А.Н., БОРИСОВА О.Н.**
ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В
ТКАНИ ЛЕГКИХ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 71
SUBBOTINA T.I., KUPRINA A.N., BORISOVA O.N.
FEATURES OF NONSPECIFIC PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNG TISSUE
IN BREAST CANCER
- СОБОЛЬ Е.А., МОРОЗОВ А.М., ЖУКОВ С.В., МИНАКОВА Ю.Е., ПРОТЧЕНКО И.Г.**
АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ЧЕЛОВЕКА 76
SOVOL E.A., MOROZOV A.M., ZHUKOV S.V., MINAKOVA YU.E., PROTCHENKO I.G.
ANALYSIS OF HUMAN SKIN MICROBIOTA
- ЛОБАНОВ А.А., ФЕСЮН А.Д., РАЧИН А.П., ЯКОВЛЕВ М.Ю., АНДРОНОВ С.В., ГРИШЕЧКИНА И.А., ПОПОВ А.И., ЗАЙЦЕВ А.Р., ГУЩИНА Н.В., ТЕРЕНТЬЕВ К.В.**
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НА КОЖУ
ЧЕЛОВЕКА ПИТЬЯ ВОДЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПРИРОДНОЙ СТОЛОВОЙ ПИТЬЕВОЙ
«ЭЛЬБРУС» ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ПИТЬЕВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННОЙ ВОДЫ В ПРОГРАММАХ
АНТИЭЙДЖИНГОВОЙ ТЕРАПИИ 86
LOBANOV A.A., FESYUN A.D., RACHIN A.P., YAKOVLEV M.Yu., ANDRONOV S.V., GRISHCHIKINA I.A., POPOV A.I., ZAITSEV A.R., GUSHCHINA N.V., TEREENTIEV K.V.
EXPERIMENTAL STUDY OF PROTECTIVE ACTION ON HUMAN SKIN DRINKING MINERAL
NATURAL WATER "ELBRUS" UNDER EXPOSURE TO UV RADIATION AND STUDYING THE
POSSIBILITY OF DRINKING USE OF THIS WATER IN ANTI-AGING THERAPY PROGRAMS
- ЛОБАНОВ А.А., ФЕСЮН А.Д., РАЧИН А.П., ЯКОВЛЕВ М.Ю., АНДРОНОВ С.В., ГРИШЕЧКИНА И.А., ПОПОВ А.И., ЗАЙЦЕВ А.Р., ТЕРЕНТЬЕВ К.В., ВАШКЕВИЧ Ю.Е., СИДОРОВ В.В.**
ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
СУСПЕНЗИИ ПРЕФОРМИРОВАННОГО ПЕЛОИДА «ТИНОВА» НА КЛЕТОЧНЫЙ
МЕТАБОЛИЗМ, МИКРОКРОВОТОК И МИКРОЛИМФОТОК ПРИ НАРУЖНОМ
ПРИМЕНЕНИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ 99
LOBANOV A.A., FESYUN A.D., RACHIN A.P., YAKOVLEV M.Yu., ANDRONOV S.V., GRISHCHIKINA I.A., POPOV A.I., ZAITSEV A.R., TEREENTIEV K.V., VASHKEVICH Yu.E., SIDOROV V.V.
DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFECT OF THE
PREFORMED PELOID "TINOVA" SUSPENSION ON CELL METABOLISM, MICROBLOOD
AND MICROLYMPHOTOS IN EXTERNAL LYTH APPLICATION
- МАТВЕЕВ Ю.А., ПАВЛУШ Д.Г., КОВАЛЕВА И.В.**
НЕЙРО-ГЛИЕ-ВАЗАЛЬНАЯ ТРАНСМИССИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО
КРОВОТОКА 108
MATVEEV YU.A., PAVLUSH D.G., KOVALEVA I.V.
NEURO-GLIEVASAL TRANSMISSION AND REGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW

ОРЛОВ В.А., СТРИЖАКОВА О.В., ФЕТИСОВ О.Б., САМУСЕНКОВ О.И. НОРМАТИВЫ И ЦИФРОВЫЕ ИНДИКАТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В ТЕХНОЛОГИИ «НАВИГАТОР ЗДОРОВЬЯ»	117
ORLOV V.A., STRIZHAKOVA O.V., FETISOV O.B., SAMUSENKOV O.I. STANDARDS AND DIGITAL INDICATORS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN THE «HEALTH NAVIGATOR» TECHNOLOGY	
ХАДАРЦЕВ А.А., ФУДИН Н.А., ВАЛЕНТИНОВ Б.Г., БОРИСОВА О.Н. НЕЙРОПЕПТИДЫ В СПОРТЕ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ (обзор отечественной литературы за последние 5 лет)	124
KNADARTSEV A.A., FUDIN N.A., VALENTINOV B.G., BORISOVA O.N. NEUROPEPTIDES IN HIGHER ACHIEVEMENT SPORT (review of Russian literature over the past 5 years)	
ХАДАРЦЕВ А.А., ФУДИН Н.А., БАДТИЕВА В.А., ВАЛЕНТИНОВ Б.Г., КУПЕЕВ В.Г. ЛАЗЕРОФОРЕЗ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АКТГ – НЕЙРОПЕПТИДА «СЕМАКС» В СПОРТЕ	132
KNADARTSEV A.A., FUDIN N.A., BADTIEVA V.A., VALENTINOV B.G., KUPEEV V.G. LASER PHORESIS OF THE SYNTHETIC ANALOGUE OF ACTH – NEUROPEPTIDE «SEMAX» IN SPORT	
ХАДАРЦЕВ А.А., ВАЛЕНТИНОВ Б.Г., НАУМОВА Э.М., ИВАНОВ Д.В., ТОКАРЕВА С.В. ПАРАДИГМАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ В РЕАБИЛИТОЛОГИИ (краткий обзор по материалам отечественных исследований)	137
KNADARTSEV A.A., VALENTINOV B.G., NAUMOVA E.M., IVANOV D.V., ТОКАРЕВА С.В. PARADIGMAL JUSTIFICATION FOR PERSONALIZATION IN REHABILITOLOGY (a brief overview based on the materials of domestic research)	
АЛМУХТАР О.А.Х., ДЖАБИР М.С., ЦУБЛОВА Е.Г. ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПАТУЛИНА	148
ALMUKHTAR O.A.Kh., JABIR M.S., TSUBLOVA E.G. CHANGE OF CERTAIN BIOCHEMICAL INDICATORS IN ANIMALS' BLOOD SERUM UNDER THE INFLUENCE OF PATULIN	
НАСОНОВА Н.А., СОКОЛОВ Д.А., КВАРАЦХЕЛИЯ А.Г., ГУНДАРОВА О.П., КАРАНДЕЕВА А.М., ПИСАРЕВ Н.Н., МАСЛОВ Н.В., ИЛЬЧЕВА В.Н. ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПАЛЕОСТРИАТУМА	153
NASONOVA N.A., SOKOLOV D.A., QUARATSKHELIA A.G., GUNDAROVA O.P., KARANDEEVA A.M., PISAREV N.N., MASLOV N.V., IL'ITCHEVA V.N. INFLUENCE OF SINGLE IONIZING RADIATION ON STRUCTURAL COMPONENTS OF PALEOSTRIATUM	

**НОВОСТИ, СОБЫТИЯ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ
NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО о XI Всероссийской научно-практической конференции «БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕННЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященной 70-летию образования кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации	157
INFORMATION LETTER the XI All-Russian Scientific and Practical Conference "BAROTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION OF THE WOUNDED, SICK AND INJURED PERSONS"	

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУОКСЕТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ДЕПРЕССИИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСА *COVID-19*
(обзор литературы)

А.С. ПЛУТАХИНА, Д.М. ИВАШИНЕНКО, Е.В. БУРДЕЛОВА

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

Аннотация. Актуальность. Перинатальная депрессия представляет собой огромную проблему для органов здравоохранения, т.к. не только снижает качество жизни женщины, но и служит негативным фактором в развитии ребенка. Зарубежные исследования указывают на рост частоты и тяжести ПНД и симптомов тревоги среди женщин на фоне пандемии нового коронавируса *nCOVID-19*. **Цель обзора** – проинформировать врачебное сообщество о применении флуоксетина для лечения ПНД у беременных и рожениц, болеющих коронавирусной инфекцией, с учетом возможных рисков для плода и ребенка при лактации, лекарственных взаимодействий с препаратами для лечения *nCOVID-19*, влияния психофармакотерапии на течение инфекционного заболевания. **Материалы и методы исследования** – поиск исследований проведен в электронных базах *Elibrary, Medline*. **Результаты и их обсуждение.** Флуоксетин, как селективный ингибитор обратного захвата серотонина, на сегодняшний день является одним из наиболее эффективных и безопасных при беременности и лактации антидепрессантов. Флуоксетин отличается лучшей переносимостью по сравнению с другими антидепрессантами, однако некоторые его побочные эффекты (гипертермия, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала *QT*, кашель, одышка и др.) важно учитывать в контексте инфекции *SARS-CoV-2*. В ряде исследований продемонстрировано снижение риска интубации и смерти при госпитализации по поводу *COVID-19* у пациентов, применяющих флуоксетин, что обусловлено способностью данного препарата подавлять репликацию коронавируса и участвовать в иммунном ответе путем блокады передачи сигнала *интерлейкина-6*. Кроме того, есть сведения о лекарственных взаимодействиях флуоксетина с лекарственными средствами, используемыми для лечения коронавирусной инфекции. **Заключение.** Перспективным является дальнейшее изучение противовоспалительных эффектов флуоксетина и других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в контексте инфекции *SARS-CoV-2*, в т.ч. у беременных и кормящих женщин.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, пандемия, депрессия, беременность, послеродовая депрессия, тревога, антидепрессанты, флуоксетин.

THE APPLICATION OF FLUOXETINE (FLUOXETINUM) FOR THE TREATMENT
OF PERINATAL DEPRESSION DURING THE PANDEMIC COVID-19 CORONAVIRUS
(literature review)

A.S. PLUTAKHINA, D.M. IVASHINENKO, E.V. BURDELOVA

Tula State University, medical institute, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia,
e-mail: annaplutakhina@yandex.ru

Abstract. Relevance. Perinatal depression is a huge health problem because not only reduces the quality of a woman's life, but also serves as a negative factor in the development of the child. Foreign studies indicate an increase in the frequency and severity of PD and anxiety symptoms among women amid the pandemic of the new coronavirus *nCOVID-19*. **The purpose of the review** is to inform the medical community about the use of fluoxetine for the treatment of PD in pregnant women and women in labor with coronavirus infection, taking into account the possible risks to the fetus and child during lactation, drug interactions with drugs for the treatment of *nCOVID-19*, the effect of psychopharmacotherapy on the course of an infectious disease. **Research materials and methods:** research searches were carried out in the electronic databases *Elibrary, Medline*. **Results and its discussion.** Fluoxetine, as a selective serotonin reuptake inhibitor, is currently one of the most effective and safe antidepressants during pregnancy and lactation. Fluoxetine is better tolerated than other antidepressants, but some of its side effects (hyperthermia, heart rhythm disturbances, prolonged QT interval, cough, shortness of breath, etc.) are important to consider in the context of *SARS-CoV-2* infection. Several studies have shown a reduction in the risk of intubation and death during hospitalization for *COVID-19* in patients using fluoxetine, which is due to the ability of this drug to suppress coronavirus replication and participate in the immune response by blocking interleukin-6 signaling. In addition, there is information about drug interactions of fluoxetine with drugs used to treat coronavirus infection. **Conclusion.** Further study of the anti-inflammatory effects of

fluoxetine and other selective serotonin reuptake inhibitors in the context of SARS-CoV-2 infection, including in pregnant and lactating women, is promising.

Keywords: novel coronavirus infection, pandemic, depression, pregnancy, postpartum depression, anxiety, antidepressants, fluoxetine.

Введение. *Перинатальная депрессия* (ПНД) представляет собой огромную проблему для органов здравоохранения, т.к. помимо очевидного негативного влияния на здоровье женщины, в отдаленном прогнозе она приводит к нарушениям развития у детей, повышает риск семейных конфликтов и насилия, а также является основной причиной суицида и инфантицида в первый год после родов [10]. Сложной задачей является лечение депрессивных расстройств у беременных и рожениц, болеющих коронавирусной инфекцией: необходимо учитывать и возможное негативное действие лекарственных средств на плод и лактацию, взаимодействие различных групп препаратов, влияние психофармакотерапии на течение инфекционного заболевания, вызванного *nCOVID-19*. В связи с этим необходима выработка нового алгоритма лечения посредством обобщения имеющихся данных.

Пандемия как фактор ПНД. Ряд зарубежных исследований (Китай [34], Канада [33], Италия [47]) указывают на рост частоты и тяжести ПНД и симптомов тревоги среди женщин в 2020 г. по сравнению с тем же периодом 2019 г. Хотя в Российской Федерации аналогичного исследования не было проведено, есть довольно много статей, посвященных негативному влиянию пандемии на психическое здоровье населения за счет психосоциальных факторов: изоляция и связанный с ней рост случаев домашнего насилия, ношение СИЗ, «инфодемия», экономический кризис и т.д. [5, 11, 14]. Кроме того, есть сведения о непосредственной роли коронавирусной инфекции в развитии депрессивных расстройств, что обусловлено как нейротропностью вируса, так и участием цитокинов иммунного ответа в нарушении обмена серотонина [12, 17].

Обоснование применения флуоксетина при ПНД по данным Кокран. Обзор 2021 г. представил некоторые доказательства, что антидепрессанты могут работать лучше, чем плацебо, у женщин с послеродовой депрессией. Однако для сравнения антидепрессантов с другими методами лечения послеродовой депрессии доказательств недостаточно [20]. В 2014 г. продемонстрировано превосходство группы *селективных ингибиторов обратного захвата серотонина* (СИОЗС) над плацебо в частоте достижения терапевтического ответа и ремиссии [40]. Обзор 2013 г. показал, что флуоксетин переносится лучше и вызывает меньше побочных эффектов по сравнению с ТЦА, в частности с амитриптилином [36]. Кроме того, есть исследования о эффективности СИОЗС (на примере сертралина) для предотвращения послеродовой депрессии, но размер выборки был чрезвычайно мал, а коэффициент риска, рассчитанный для кокрановского обзора 2018 г., был чуть ниже статистической значимости [41].

Безопасность приема флуоксетина во время беременности. Самыми хорошо изученными группами антидепрессантов в период беременности и лактации являются *трициклические антидепрессанты* (ТЦА) и СИОЗС [2, 16]. Среди СИОЗС самый низкий риск сопряжен с применением во время беременности флуоксетина, однако данное мнение разделяется не всеми специалистами [16].

Выкидыши. Прием антидепрессантов ассоциирован с повышенным риском самопроизвольного аборта на ранних сроках беременности. В количественном обзоре ($n=3567$) частота выкидышей составила 12,4% среди женщин, принимавших антидепрессанты, по сравнению с 8,7% женщин контрольной группы. Причем не было обнаружено различий между разными классами разрешенных при беременности АД [46].

Акушерские осложнения. В октябре 2020 г. *PRAC/EMA* на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению СИОЗС информацией о риске развития послеродового кровотечения [18]. Кроме того, прием антидепрессантов ассоциирован с увеличением случаев преждевременных родов за счет синдрома серотонинэргической стимуляции ребенка [13].

Врожденные аномалии. Вопрос о некотором тератогенном риске поднимался для флуоксетина и пароксетина (повышенный риск сосудистых и сердечных аномалий развития) и, соответственно, во время беременности прием этих препаратов начинать не следует [2]. Однако, согласно совместной аналитической работе Американской психиатрической ассоциации и Американского колледжа акушеров и гинекологов (2009), опубликованной на официальном сайте *FDA*, большинство исследований не показали связь между использованием СИОЗС во время беременности и пороками развития плода, в т.ч. сердечно-сосудистыми патологиями [46].

Осложнения у новорожденных. Ряд клинических исследований на крысах свидетельствуют о том, что пренатальное воздействие препаратов группы СИОЗС (особенно в течение III триместра) негативно влияет на исход беременности и состояние новорожденных [3].

Есть сведения, что около трети младенцев, рожденных женщинами, принимавшими СИОЗС и ТЦА, особенно в III триместре беременности, демонстрируют паттерн симптомов, который носит название плохой адаптации новорожденных (включая тремор, пониженный мышечный тонус, слабый крик

или его отсутствие, респираторный дистресс при исключении иных причин, гипогликемию, низкий показатель по шкале Апгар и/или судороги) [2, 22]. Данный симптомокомплекс обусловлен развитием синдрома отмены андидепрессанта у новорожденного [13].

При этом согласно результатам Шведского регистра рождений, осложнения у новорожденных при применении во время беременности СИОЗС встречаются реже, чем при приеме ТЦА [16].

Однако, согласно указанной выше работе Американской психиатрической ассоциации и Американского колледжа акушеров и гинекологов (2009), опубликованной на официальном сайте *FDA*, данные по развитию легочной гипертензии и респираторному дистрессу у новорожденных признаны противоречивыми и имеющими малую доказательность [46].

Есть исследования, выявившие связь между воздействием СИОЗС / СИОЗСН во время беременности и риском РАС и СДВГ, но авторы систематического обзора считают, что эта связь могла быть связана с неизмеримым искажением [33].

Важно отметить, что невылеченная материнская депрессия несет в себе собственные риски как для матери, так и для еще не родившегося ребенка, часто демонстрируя очень похожие профили пагубных последствий [22].

Безопасность приема флуоксетина при лактации. Поскольку вопрос о краткосрочных и долгосрочных рисках для младенцев, создаваемых грудным молоком матерей, принимающих психотропные средства, в том числе антидепрессанты, недостаточно изучен, практически во всех официальных инструкциях по применению препаратов, используемых в нашей стране, рекомендуется отказ от грудного вскармливания [9].

В исследованиях на крысах обнаружено, что введение в ранний постнатальный период флуоксетина приводит к замедлению роста и развития животных [28], повреждению сперматогенного эпителия [27], изменению микробиома кишечника [19].

В связи с этим во время лактации необходим подбор антидепрессанта, концентрация которого в грудном молоке минимальна. От суточной дозы флуоксетина около 11% проникает в грудное молоко. Серьезных последствий для ребенка не выявлено: возможны нарушение стула, рвота, беспокойство [1]. В отдельных случаях у детей до 3-4 мес. концентрации флуоксетина достигали 30-80% от терапевтических концентраций у матери, что связано с незрелостью ферментов печени [16]. По этой причине кормление грудью недоношенных детей при проведении психофармакотерапии у матери не рекомендуется [9,16].

Прием флуоксетина на фоне коронавирусной инфекции. Особенности COVID-19 у беременных. Беременные женщины, судя по прошлому опыту во время эпидемий *SARS* и *MERS*, обладают высокой вероятностью инфицирования *nCOVID-19*, что в свою очередь связано с риском развития преэклампсии, рвоты, преждевременных родов с малым весом ребенка при рождении и 3-7 баллами по шкале *APGAR* [5]. Мнения ученых по вопросу тяжести течения коронавирусной инфекции у беременных разделились. Одни считают, что беременные переносят заболевание тяжелее, а другие наоборот, что *COVID-19* у них протекает так же, как и у других категорий граждан или даже легче [4].

Побочные эффекты флуоксетина. Флуоксетин помимо ингибирования обратного захвата серотонина, слабо действует на холинергические, *H1*-гистаминовые рецепторы и α -адренорецепторы. Этим обусловлен ряд его побочных эффектов (гипертермия, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала *QT*, кашель, одышка и др.), которые важно учитывать и в контексте инфекции *SARS-CoV-2*.

Синдром отмены. При резкой отмене СИОЗС у пациентки возможно развитие гриппоподобных симптомов и нарушения сердечного ритма [13], что может значительно отягчить клиническую картину коронавирусной инфекции. Флуоксетин по сравнению с другими антидепрессантами обладает большим периодом полувыведения, из-за чего он эффективен у недисциплинированных больных [1].

Подавление репликации коронавируса. Данный эффект флуоксетина обусловлен ингибированием протеазы *SARS-COV-2*, что подтверждается в ряде исследований. Например, *Khater S.E* и др. проводили эксперимент на гибридных наночастицах липидного полимера, нагруженных гидрохлоридом флуоксетина [29], а *Zimniak M.* и др. – на микропрепаратах легочной ткани человека [48].

При этом важно, что средние эффективные концентрации флуоксетина, ингибирующее *SARS-CoV-2* в клетках легких человека, достижимы при использовании стандартных доз флуоксетина (20 мг / сут., 40 мг / сут., 60 мг/сут.) в течение 7-10 дней [24].

Влияние на иммунный ответ. Помимо непосредственного влияния на репликацию вируса, флуоксетин ингибирует передачу сигнала *интерлейкина-6* (ИЛ-6), что может быть полезным при использовании на ранних стадиях инфекции *COVID-19* для предотвращения или минимизации цитокинового шторма и поражения органов-мишеней [21, 38].

Перспективные лекарственные комбинации. *Schloer S.* и др. изучали способность итраконазола и флуоксетина ингибировать репликацию *SARS-CoV-2* на модели поляризованной культуры клеток *Calu-3*. При этом комбинация данных препаратов показала более сильную противовирусную активность против *SARS-CoV-2*, чем монотерапия ремдесивиром. Более того, общий терапевтический эффект комбинации

ции был больше, чем ожидаемая сумма независимых эффектов лекарств, и были определены лежащие в основе синергетические эффекты [45].

Применение при воспалительных заболеваниях легких. Есть данные, что СИОЗС при острых и хронических заболеваниях легких модулируют воспалительные реакции и тормозят ремоделирование легочных сосудов, что коррелирует со снижением риска смерти на 50% у пациентов с легочной гипертензией. Однако, кокрановский обзор не смог определить эффективность и безопасность СИОЗС при ХОБЛ и рекомендует дальнейшее исследование [38].

Также есть несколько зарубежных исследований, показавших положительное влияние флуоксетина на течение коронавирусной инфекции, снижение риска интубации и смерти при госпитализации по поводу *COVID-19* [25, 43].

Лекарственные взаимодействия флуоксетина и ЛС для лечения *COVID-19*. Этиотропное лечение. Этиотропное лечение *COVID-19* женщин в период беременности и лактации в настоящее время не разработано. Возможно назначение противовирусных препаратов по жизненным показаниям с учетом их безопасности при беременности и лактации [7]. СИОЗС метаболизируются ферментами цитохрома P450 и могут ингибировать эти ферменты, что обуславливает их лекарственные взаимодействия с другими субстратами цитохрома P450 (противовирусными препаратами) [39, 44].

Флуоксетин, в отличие от других СИОЗС, проявляет относительно слабое лекарственное взаимодействие с ритонавиром и лопинавиром, что обычно не требует коррекции дозы. Однако, есть единичные сообщения о случаях серотонинового синдрома в результате совместного приема данных препаратов [24, 39]. О взаимодействии между ремдивиссиром, фавипиравиром и большинством антидепрессантов не сообщалось [26].

Применение рекомбинантного интерферона альфа-2b при беременности проводится по решению врачебной комиссии, и только в случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода [7]. При этом, прием интерферона-альфа связан со значительным риском большого депрессивного эпизода, что вероятно обусловлено его способностью индуцировать выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) [30]. Есть исследования, что СИОЗС (на примере пароксетина) эффективно купируют данные побочные эффекты [42].

Противомалярийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин) разрешены только при лактации по строгим показаниям. При этом, многие специалисты отрицают целесообразность назначения данных препаратов [7]. Необходимо учитывать, что флуоксетин как ингибитор *CYP2D6* (сильный) может снижать метаболизм субстратов *CYP2D6*, таких как хлорохин и гидроксихлорохин, усиливая их побочные эффекты [39]. Особенно это касается кардиотоксических эффектов: удлинение интервала QT, АВ-блокада [26].

Патогенетическое лечение. Ингибитор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб можно рассматривать для лечения *COVID-19* у беременных и кормящих, т.к. до сих пор не наблюдалось увеличения частоты пороков развития, однако данные о безопасности у людей ограничены и нельзя исключить потенциальный риск эмбриотоксичности. На данный момент применение этой группы препаратов у беременных пока возможно только в рамках клинических испытаний [7]. Кроме того, есть сведения, что тоцилизумаб, оказывает положительное влияние на симптомы депрессии. О серьезных взаимодействиях с антидепрессантами не сообщалось [26].

При *COVID-19* пневмонии в качестве патогенетического лечения возможно применение глюкокортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон), однако их польза и безопасность остаются спорными [7]. Глюкокортикостероиды и флуоксетин на пути своего метаболизма вызывают индукцию изофермента *CYP3A4*, что вероятно приводит к снижению уровня флуоксетина [35]. Данное лекарственное взаимодействие еще недостаточно изучено. Кроме того, есть пока немногочисленные исследования на крысах о взаимодействии флуоксетина и глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа [32].

Симптоматическое лечение. В качестве жаропонижающих средств могут быть применены парацетамол, цефекоксид (разрешен I и II триместры) [7]. Сочетание НПВС с СИОЗС снижает агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, что потенциально повышает риск желудочно-кишечных кровотечений [6, 8]. Однако, высококачественные рандомизированные исследования демонстрируют, что СИОЗС не связаны с учащением кровотечений [37].

Антибактериальная терапия. Антибиотикотерапия при *COVID-19* беременным и кормящим назначается по строгим показаниям. Целесообразной считается комбинация ингибитор защищенных аминопенициллинов (или цефалоспоринов) с макролидами, учитывая возможность вторичной пневмонии, связанной с внутриклеточными патогенами (микоплазмы, хламидии) [7]. Прием антибиотиков из группы макролидов замедляет метаболизм флуоксетина, вызывая повышение его концентрации в крови с возможным развитием токсических явлений [8].

Заключение. Лечение депрессивных расстройств у беременных и рожениц, болеющих коронавирусной инфекцией, является сложной задачей, решение которой находится на стыке психиатрии, акушерства и гинекологии, терапии, вирусологии. На сегодняшний день наиболее безопасными препаратами

в этом отношении являются СИОЗС, в частности флуоксетин, а дальнейшее изучение их противовоспалительных эффектов контексте инфекции SARS-CoV-2 очень перспективны.

Литература

1. Аргунова И.А. Послеродовая депрессия. На стыке общей врачебной практики, акушерства и психиатрии // Российский семейный врач. 2010. Т. 14, №1. С. 4–11.
2. Бауэр М., Пфенниг А., Северус Э., Вайбрау П.С., Ангст Ж., Мюллер Х.-Ю. Клинические рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (ВФОБП) по биологической терапии униполярных депрессивных расстройств. Часть 3: Острое и продолженное лечение униполярных депрессивных расстройств по состоянию на 2013 год // Современная терапия психических расстройств. 2016. № 2. С. 27–40
3. Глазова Н.Ю., Мерчиева С.А., Володина М.А., Себенцова Е.А., Манченко Д.М., Кудрин В.С., Левицкая Н.Г. Влияние неонатального введения флуоксамина на физическое развитие и активность серотонинергической системы белых крыс // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2014. №3 (22). С. 104–112
4. Гурбанова Дж.Ф., Гаджиева Ф.Р. (Азербайджанская Республика). Влияние covid-19 на беременность и послеродовой период // European science. 2021. № 3 (59). С. 45–48.
5. Лубеницкая А.Н., Иванова Т.И. Мир уже никогда не станет прежним – пандемия нового тысячелетия (обзор литературы) // Омский психиатрический журнал. 2020. № 2-1S (24). С. 16–22. DOI: 10.24411/2412-8805-2020-10203.
6. Медведев В.Э., Доготарь О.А. COVID-19 и психическое здоровье: вызовы и первые выводы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. №12(6). С. 4–10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-4.
7. Методические рекомендации МЗ РФ. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 3 (25.01.2021), 119 с.
8. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В, Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. 2019. № S1 С. 2–35 DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828
9. Овчинников А.В., Вазагаева Т.И. Современные подходы к фармакотерапии послеродовой депрессии // Медицинский совет. 2020. №11. С. 70–81. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-70-81.
10. Овсепян А.А. Депрессия: от лечения к профилактике // Трудный пациент. 2015. Т. 13, №3. С. 46–49.
11. Пизова Н.В., Пизов А.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции // Лечебное дело. 2020. №1. С. 82–88. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12197.
12. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19 // Медицинский совет. 2021. №4. С. 69–77. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-69-77.
13. Сорокина И.Б. Основные принципы проведения антидепрессивной терапии // Медицинский совет. 2007. №2. С. 71–75.
14. Стаценко О.А. Клинический случай острого транзиторного психоза на фоне пандемии COVID-19 // Омский психиатрический журнал. 2020. № 2-1S (24). С. 23–29. DOI: 10.24411/2412-8805-2020-10204.
15. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т.1. М.: Медицина, 1999. 712 с.
16. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В., Шифман Е.М. Лечение психических заболеваний в период беременности и лактации. Учебное пособие. Инфра-М, 2016. 283 с.
17. Хадарцев А.А. К обоснованию депрессии и нарушения обоняния при covid-19 (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16728.
18. Шубникова Е.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств — международная информация // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. №8(4). С. 211–213.
19. Anouschka S, Ramsteijn, Eldin Jašarević, Danielle J. Houwing, Tracy L. Bale, Jocelien D.A. Olivier Antidepressant treatment with fluoxetine during pregnancy and lactation modulates the gut microbiome and metabolome in a rat model relevant to depression // Gut Microbes. 2020. №11. P. 735–753. DOI: 10.1080/19490976.2019.1705728
20. Brown J.V., Wilson C.A., Ayre K., Robertson L., South E., Molyneaux E., Trevillion K., Howard L.M., Khalifeh H. Antidepressant treatment for postnatal depression // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021. №2. P. 13–560. DOI: 10.1002/14651858.CD013560.
21. Creedon J.F., Imami A.S., Eby H.M., Gillman C., Becker K.N., Reigle J., Andari E., Pan Z.K., O'Donovan S.M., McCullumsmith R.E., McCullumsmith C.B. Fluoxetine as an anti-inflammatory therapy in SARS-CoV-2 infection // Biomed Pharmacother. 2021. №138. P. 111437. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111437.

22. Dubovicky M., Belovicova K., Csatosova K., Bogi E. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation // *Interdiscip Toxicol.* 2017. №10(1). P. 30–34. DOI:10.1515/intox-2017-0004.
23. Eugene A.R. Fluoxetine pharmacokinetics and tissue distribution suggest a possible role in reducing SARS-CoV-2 titers [version 1; peer review: 2 approved with reservations] // *Research.* 2021. № 10. P. 477.
24. Gatti M., De Ponti F., Pea F. Clinically Significant Drug Interactions Between Psychotropic Agents and Repurposed COVID-19 Therapies // *CNS Drugs.* 2021. №35. P. 345–384.
25. Hoertel N., Sánchez M., Vernet R., Beeker N., Jannot A.S., Neuraz A., Salamanca E., Paris N., Daniel C., Gramfort A. Association between SSRI antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A multicenter retrospective observational study // *MedRxiv.* 2020. №3. P. 1–10.
26. İzci F., Kulacaoglu F. Drug Interactions Between COVID-19 and Psychiatric Medications: A Mini Review // *J Neurobehav Sci.* 2020. №7. P. 103–108.
27. Karimipour M., Ahmadi A., Zirak Javanmard M., Jafari A., Mohebi M., Hosseinalipour E. The effects of exposure to fluoxetine during lactation on testicular tissue and sperm parameters in mice offspring // *Vet Res Forum.* 2020. №11(1). P. 35–42. DOI:10.30466/vrf.2018.82090.2082.
28. Karpova N.N., Lindholm J., Pruunsild P., Timmusk T., Castrén E. Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009. №19(2). P. 97–108. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.09.002.
29. Khater S.E., El-Khouly A., Abdel-Bar H.M., Al-Mahallawi A.M., Ghorab D.M. Fluoxetine hydrochloride loaded lipid polymer hybrid nanoparticles showed possible efficiency against SARS-CoV-2 infection // *Int J Pharm.* 2021. №25. P. 121023. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121023.
30. Kuan-Pin Su, Hsueh-Chou Lai, Cheng-Yuan Peng, Wen-Pang Su, Jane Pei-Chen Chang, Carmine M. Pariante, Interferon-alpha-induced depression: Comparisons between early- and late-onset subgroups and with patients with major depressive disorder // *Brain, Behavior, and Immunity.* 2019. Vol. 80. P. 512–518.
31. Layton H., Owais S., Savoy C.D., Van Lieshout R.J. Depression, Anxiety, and Mother-Infant Bonding in Women Seeking Treatment for Postpartum Depression Before and During the COVID-19 Pandemic // *J Clin Psychiatry.* 2021. №82(4). P. 21–74. DOI: 10.4088/JCP.21m13874.
32. Lee M.S., Kim Y.H., Park W.S. Temporal variability of glucocorticoid receptor activity is functionally important for the therapeutic action of fluoxetine in the hippocampus // *Mol Psychiatry.* 2016. №21. P. 252–260.
33. Leshem R., Bar-Oz B., Diav-Citrin O., Gbaly S., Soliman J., Christel Renoux C., Matok I. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis // *Current Neuropharmacology* 2021. № 19(6). P. 21–59.
34. Liang P., Wang Y., Shi S. Prevalence and factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic among women in Guangzhou, China: a cross-sectional study // *BMC Psychiatry.* 2020. №20. P. 557.
35. Low Y., Setia S., Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine // *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2018. №14. P. 567–580.
36. Magni L.R., Purgato M., Gastaldon C., Papola D., Furukawa T.A., Cipriani A., Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. № 7. P. CD004185. DOI: 10.1002/14651858.CD004185.pub3
37. Mead G.E., Hsieh C.F., Lee R., Kutlubaev M.A., Claxton A., Hankey G.J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery // *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. №11. P. CD009286.
38. Meikle C.K.S., Creedon J.F., McCullumsmith C., Worth R.G. SSRIs: Applications in inflammatory lung disease and implications for COVID-19 // *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021. №41. P. 325–335.
39. Mohebbi N., Talebi A., Moghadamnia M., Nazari Taloki Z., Shakiba A. Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications // *Basic Clin Neurosci.* 2020. №11(2). P. 185–200. DOI:10.32598/bcn.11.covid19.2500.1
40. Molyneaux E., Howard L.M., McGeown H.R., Karia A.M., Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression // *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. №9. P. CD002018. DOI: 10.1002/14651858.CD002018.pub2.
41. Molyneaux E., Telesia L.A., Henshaw C., Boath E., Bradley E., Howard L.M. Antidepressants for preventing postnatal depression // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. №4. P. CD004363. DOI: 10.1002/14651858.CD004363.
42. Musselman D.L., Lawson D.H., Gumnick J.F., Manatunga A.K., Penna S., Goodkin R.S., Miller A.H. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 344, №13. P. 961–966.
43. Németh, Zsófi Szűcs, Anna Vitrai, József Juhász, Dóra Németh, János Pál, Holló András. Fluoxetine May Improve Survival of Patients with COVID-19 Pneumonia // *A Retrospective Case-Control Study.* 2021. №30. P. 10–12.

44. Roncero C., Villegas J.L., Martinez-Rebollar M., Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C and psychotropic drugs // *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018. № 11(10). P. 999–1030.
45. Schloer S., Brunotte L., Mecate-Zambrano A. Drug synergy of combinatory treatment with remdesivir and the repurposed drugs fluoxetine and itraconazole effectively impairs SARS-CoV-2 infection in vitro // *Br Pharmacol*. 2021. № 178. P. 2339–2350.
46. Yonkers K.A., Wisner K.L., Stewart D.E., Oberlander T.F., Dell D.L., Stotland N., Ramin S., Chaudron L., Lockwood C. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists // *Gen Hosp Psychiatry*. 2009. №31(5). P. 403–413. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2009.04.003.
47. Zanardo V., Manghina V., Giliberti L., Vettore M., Severino L., Straface G. Psychological impact of COVID-19 quarantine measures in northeastern Italy on mothers in the immediate postpartum period // *Int J Gynecol Obstet*. 2020. №150. P. 184–188.
48. Zimniak M., Kirschner L., Hilpert H. The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 in human lung tissue // *Sci Rep*. 2021. №11. P. 58–90.

References

1. Argunova IA. Poslerodovaja depressija. Na styke obshhej vrachebnoj praktiki, akusherstva i psichiatrii [Postpartum depression. At the junction of general medical practice, obstetrics and psychiatry]. *Rossiiskij semejnyj vrach*. 2010;14(1):4-11. Russian.
2. Baujer M, Pfennig A, Severus Je, Vajbrau PS, Angst Zh, Mjuller HJu. Klinicheskie rekomendacii Vsemirnoj federacii obshhestv biologicheskoy psichiatrii (VFOBP) po biologicheskoy terapii unipoljarnyh depressivnyh rasstrojstv. Chast' 3: Ostroe i prodolzhennoe lechenie unipoljarnyh depressivnyh rasstrojstv po sostojaniju na 2013 god [Clinical recommendations of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFOBP) on biological therapy of unipolar depressive disorders. Part 3: Acute and prolonged treatment of unipolar depressive disorders as of 2013]. *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2016;2:27-40. Russian.
3. Glazova NJu, Merchieva SA, Volodina MA, Sebencova EA, Manchenko DM, Kudrin VS, Levickaja NG. Vlijanie neonatal'nogo vvedenija fluvoksamina na fizicheskoe razvitie i aktivnost' serotoninergicheskoy sistemy belyh krysov [The effect of neonatal administration of fluvoxamine on the physical development and activity of the serotonergic system of white rats]. *Acta Naturae (russkojazychnaja versija)*. 2014;3 (22):104-12. Russian.
4. Gurbanova DzhF, Gadzhieva FR. (Azerbajdzhanskaja Respublika). Vlijanie covid-19 na beremennost' i poslerodovoj period [The influence of covid-19 on pregnancy and the postpartum period]. *European science*. 2021;3 (59):45-8. Russian.
5. Lubnickaja AN, Ivanova TI. Mir uzhe nikogda ne stanet prezhnim – pandemija novogo tysjacheletija (obzor literatury) [The world will never be the same again – the pandemic of the new millennium (literature review)]. *Omskij psichiatricheskij zhurnal*. 2020;2-1S (24):16-22. DOI: 10.24411/2412-8805-2020- 10203. Russian.
6. Medvedev VJe, Dogotar' OA. COVID-19 i psichicheskoe zdorov'e: vyzovy i pervye vyvody [COVID-19 and mental health: challenges and first conclusions]. *Nevrologija, nejropsichiatrija, psihosomatika*. 2020;12(6):4-10. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-4. Russian.
7. Metodicheskie rekomendacii MZ RF. Organizacija okazanija medicinskoj pomoshhi beremnyim, rozhenicam, rodil'nizam i novorozhdennym pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 [Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation]. *Versija 3 (25.01.2021)*, Russian.
8. Mosolov SN, Malin DI, Ryvkin PV, Sychev DA. Lekarstvennye vzaimodejstvija preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoy praktike [Drug interactions of drugs used in psychiatric practice]. *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2019;S1:2-35 DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828. Russian.
9. Ovchinnikov AV, Vazagaeva TI. Sovremennye podhody k farmakoterapii poslerodovoj depressii [Modern approaches to pharmacotherapy of postpartum depression]. *Medicinskij sovet*. 2020;11:70-81. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-11-70-81. Russian.
10. Ovsepjan AA. Depressija: ot lechenija k profilaktike [Depression: from treatment to prevention]. *Trudnyj pacient*. 2015;13(3):46-9. Russian.
11. Pizova NV, Pizov AV. Depressija i posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo pri novoj koronavirusnoj infekcii [Depression and post-traumatic stress disorder in a new coronavirus infection]. *Lechebnoe delo*. 2020;1:82-8. DOI: 10.24411/2071-5315-2020-12197. Russian.
12. Pizova NV, Pizov NA, Pizov AV. Kognitivnye narushenija u lic, perenessih COVID-19 [Cognitive impairment in people who have had COVID-19]. *Medicinskij sovet*. 2021;4:69-77. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-4-69-77. Russian.
13. Sorokina IB. Osnovnye principy provedenija antidepressivnoj terapii [Basic principles of antidepressant therapy]. *Medicinskij sovet*. 2007;2:71-5. Russian.

14. Stacenko OA. Klinicheskiy sluchaj ostrogo tranzitornogo psihoza na fone pandemii COVID-19 [Clinical case of acute transient psychosis against the background of the COVID-19 pandemic]. Omskiy psichiatricheskiy zhurnal. 2020;2-1S (24):23-9. DOI: 10.24411/2412-8805-2020-10204. Russian.
15. Tiganov AS, Snezhnevskiy AV, Orlovskaja DD. Rukovodstvo po psihiatrii [Handbook of psychiatry. In 2 volumes]. V 2 tomah. T.1. Moscow: Medicina; 1999. Russian.
16. Ushkalova EA, Ushkalova AV, Shifman EM. Lechenie psichicheskikh zabolevanij v period beremennosti i laktacii [Treatment of mental illnesses during pregnancy and lactation]. Uchebnoe posobie. In-fra-M; 2016. Russian.
17. Hadarcev AA. K obosnovaniju depressii i narushenija obonjanija pri covid-19 (obzor literatury) [To substantiate depression and olfactory disorders in covid-19 (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe periodicheskoe izdanie. 2020 [cited by 2020];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16728.
18. Shubnikova EV. Monitoring bezopasnosti lekarstvennyh sredstv — mezhdunarodnaja informacija [Monitoring the safety of medicines - international information]. Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2020;8(4):211-3. Russian.
19. Anouschka S, Ramsteijn, Eldin Jašarević, Danielle J Houwing, Tracy L Bale, Jocelien DA. Olivier Antidepressant treatment with fluoxetine during pregnancy and lactation modulates the gut microbiome and metabolome in a rat model relevant to depression. Gut Microbes. 2020;11:735-53. DOI: 10.1080/19490976.2019.1705728.
20. Brown JV, Wilson CA, Ayre K, Robertson L, South E, Molyneaux E, Trevillion K, Howard LM, Khalifeh H. Antidepressant treatment for postnatal depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2:13-60. DOI: 10.1002/14651858.CD013560.
21. Creeden JF, Imami AS, Eby HM, Gillman C, Becker KN, Reigle J, Andari E, Pan ZK, O'Donovan SM, McCullumsmith RE, McCullumsmith CB. Fluoxetine as an anti-inflammatory therapy in SARS-CoV-2 infection. Biomed Pharmacother. 2021;138:111437. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111437.
22. Dubovicky M, Belovicova K, Csatlosova K, Bogi E. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. Interdiscip Toxicol. 2017;10(1):30-4. DOI:10.1515/intox-2017-0004.
23. Eugene AR. Fluoxetine pharmacokinetics and tissue distribution suggest a possible role in reducing SARS-CoV-2 titers [version 1; peer review: 2 approved with reservations]. Research. 2021;10:477.
24. Gatti M, De Ponti F, Pea F. Clinically Significant Drug Interactions Between Psychotropic Agents and Repurposed COVID-19 Therapies. CNS Drugs. 2021;35:345-84.
25. Hoertel N, Sánchez M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A, Salamanca E, Paris N, Daniel C, Gramfort A. Association between SSRI antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: A multicenter retrospective observational study. MedRxiv. 2020;3:1-10.
26. İzci F, Kulacaoglu F. Drug Interactions Between COVID-19 and Psychiatric Medications: A Mini Review. J Neurobehav Sci. 2020;7:103-8.
27. Karimipour M, Ahmadi A, Zirak Javanmard M, Jafari A, Mohebi M, Hosseinalipour E. The effects of exposure to fluoxetine during lactation on testicular tissue and sperm parameters in mice offspring. Vet Res Forum. 2020;11(1):35-42. DOI:10.30466/vrf.2018.82090.2082.
28. Karpova NN, Lindholm J, Pruunsild P, Timmusk T, Castrén E. Long-lasting behavioural and molecular alterations induced by early postnatal fluoxetine exposure are restored by chronic fluoxetine treatment in adult mice. Eur Neuropsychopharmacol. 2009;19(2):97-108. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2008.09.002.
29. Khater SE, El-Khouly A, Abdel-Bar HM, Al-Mahallawi AM, Ghorab DM. Fluoxetine hydro-chloride loaded lipid polymer hybrid nanoparticles showed possible efficiency against SARS-CoV-2 infection. Int J Pharm. 2021;25:121023. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121023.
30. Kuan-Pin Su, Hsueh-Chou Lai, Cheng-Yuan Peng, Wen-Pang Su, Jane Pei-Chen Chang, Carmine M. Pariante, Interferon-alpha-induced depression: Comparisons between early- and late-onset subgroups and with patients with major depressive disorder. Brain, Behavior, and Immunity. 2019;80:512-8.
31. Layton H, Owais S, Savoy CD, Van Lieshout RJ. Depression, Anxiety, and Mother-Infant Bonding in Women Seeking Treatment for Postpartum Depression Before and During the COVID-19 Pandemic. J Clin Psychiatry. 2021;82(4):21-74. DOI: 10.4088/JCP.21m13874.
32. Lee MS, Kim YH, Park WS. Temporal variability of glucocorticoid receptor activity is functionally important for the therapeutic action of fluoxetine in the hippocampus. Mol Psychiatry. 2016;21:252-60.
33. Leshem R, Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Gbaly S, Soliman J, Christel Renoux C, Matok I. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis. Current Neuropharmacology 2021;19(6):21-59.

34. Liang P, Wang Y, Shi S. Prevalence and factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic among women in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020;20:557.
35. Low Y, Setia S, Lima G. Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on desvenlafaxine // *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2018;14:567-580.
36. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;7:CD004185. DOI: 10.1002/14651858.CD004185.pub3
37. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recover. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009286.
38. Meikle CKS, Creedon JF, McCullumsmith C, Worth RG. SSRIs: Applications in inflammatory lung disease and implications for COVID-19. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41:325-35.
39. Mohebbi N, Talebi A, Moghadamnia M, Nazari Taloki Z, Shakiba A. Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. *Basic Clin Neurosci*. 2020;11(2):185-200. DOI:10.32598/bcn.11.covid19.2500.1
40. Molyneaux E, Howard LM, McGeown HR, Karia AM, Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD002018. DOI: 10.1002/14651858. CD002018. pub2.
41. Molyneaux E, Telesia A, Henshaw C, Boath E, Bradley E, Howard LM. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;4:CD004363. DOI: 10.1002/14651858.CD004363.
42. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961-6.
43. Németh, Zsófi Szűcs, Anna Vitrai, József Juhász, Dóra Németh, János Pál Holló, András, Fluoxetine May Improve Survival of Patients with COVID-19 Pneumonia. A Retrospective Case-Control Study. 2021;30:10-2.
44. Roncero C, Villegas JL, Martinez-Rebollar M, Buti M. The pharmacological interactions between direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C and psychotropic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(10):999-1030.
45. Schloer S, Brunotte L, Mecate-Zambrano A. Drug synergy of combinatory treatment with remdesivir and the repurposed drugs fluoxetine and itraconazole effectively impairs SARS-CoV-2 infection in vitro. *Br Pharmacol*. 2021;178:2339-50.
46. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, Dell DL, Stotland N, Ramin S, Chaudron L, Lockwood C. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31(5):403-13. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2009.04.003.
47. Zanardo V, Manghina V, Giliberti L, Vettore M, Severino L, Straface G. Psychological impact of COVID-19 quarantine measures in northeastern Italy on mothers in the immediate postpartum period. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150:184-8.
48. Zimniak M, Kirschner L, Hilpert H. The serotonin reuptake inhibitor Fluoxetine inhibits SARS-CoV-2 in human lung tissue. *Sci Rep*. 2021;11:58-90.

Библиографическая ссылка:

Плутахина А.С., Ивашиненко Д.М., Бурделова Е.В. Применение флуоксетина для лечения перинатальной депрессии в период пандемии коронавируса *Covid-19* (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-1.pdf> (дата обращения: 15.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-1*

Bibliographic reference:

Plutakhina AS, Ivashinenko DM, Burdelova EV. Primenenie fluoksetina dlja lechenija perinatal'noj depressii v period pandemii koronavirusa Covid-19 (obzor literatury) [The application of fluoxetine (fluoxetinum) for the treatment of perinatal depression during the pandemic Covid-19 coronavirus (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Nov 15];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

СЕГМЕНТАЦИЯ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

П.М. ЗЕЛЬТЕР, Ю.С. ПЫШКИНА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 442001, Россия, e-mail: pzelter@mail.ru*

Аннотация. Изменчивость сосудистой анатомии печени, двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы определяет необходимость учета ее при планировании хирургических вмешательств. Установление типа артериального кровоснабжения печени является важной стадией гепатэктомии и панкреатодуоденальной резекции. Одним из лучших методов для отражения особенностей анатомического строения сосудов является компьютерная томография. **Цель исследования.** В рамках системы Автоплан разработать алгоритм сегментации сосудов, используя его для реконструкции артерий гепатодуоденального пула и ветвей воротной вены, оценить их вариабельность. **Материалы и методы исследования.** Применяя разработанный плагин, мы проанализировали данные 100 компьютерных томограмм брюшной полости. Все пациенты прошли исследования брюшной полости с усилением контрастного болюса на сканере *Toshiba Aquilion 32*. **Результаты и их обсуждение.** Сосудистый плагин для системы *Autoplan* был разработан в Институте инновационной работы СамГМУ. Мы проанализировали вариант анатомии брюшных артерий по классификации *Michels*. Кроме 1-го, наиболее частым вариантом кровоснабжения был тип 5 – наличие дополнительной левой печеночной артерии из левой желудочной артерии. Затем мы анализировали анатомию воротной вены. Наиболее частым неклассическим вариантом был тип В-трифуркация. **Заключение.** При анализе необходимо обратить внимание на вариантную анатомию сосудов брюшной полости, указывать выявленные aberrации в протоколе.

Ключевые слова: компьютерная томография, система *Автоплан*, брюшная полость, артерии, воротная вена.

SEGMENTATION OF COMPUTED TOMOGRAPHY DATA FOR ASSESSMENT OF ARTERIAL AND VENOUS BLOOD SUPPLY TO LIVER

P.M. ZELTER, YU.S. PYSHKINA

Samara state medical university, Chapaevskaya Str., 89, Samara, 442001, Russia, e-mail: pzelter@mail.ru

Abstract. The variability of the vascular anatomy of the liver, duodenum and pancreas determines the need to know it when planning surgical interventions. Establishing the type of arterial blood supply to the liver is an important stage in hepatectomy and pancreatoduodenal resection. One of the best methods for reflecting the features of anatomical structure of blood vessels is computed tomography. **The research purpose** is to develop an algorithm for vascular segmentation within the framework of Avtoplan system, it using to make reconstruction of the arteries of the hepatoduodenal pool and branches of the portal vein, to assess their variability. **Materials and methods.** Using developed plugin we analyzed data of 100 abdominal CT. All patients underwent abdominal CT scan with bolus contrast enhancement at *Toshiba Aquilion 32* scanner. **Results and its discussion.** A vascular plugin for the *Autoplan* system was developed in Institute of innovative work of SamSMU. We analyzed variant anatomy of abdominal arteries at the se of *Michels* classification. Except the 1st, the most frequent variant of blood supply was type 5 - the presence of additional LHA from left gastric. Then we analyzed portal vein anatomy. The most frequent non-classical variant was type B-trifurcation. **Conclusion.** It is necessary during the analysis of CT studies to pay attention to the variant anatomy of the vessels of abdomen and indicate the revealed aberrations in the CT report.

Keywords: computed tomography, *Autoplan* system, abdomen, arteries, portal vein.

Актуальность. Вариабельность анатомии сосудов печени, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки приводит к важности ее знания при планировании оперативных вмешательств. Определение типа артериального кровоснабжения печени – один из ведущих моментов проведения гепатэктомии и панкреатодуоденальной резекции. Анализ индивидуальных вариантов кровоснабжения позволяет выбрать необходимый вид сосудистой реконструкции, избежать травмирования aberrантных артерий. Данные по распространенности аномалий артериального и венозного кровоснабжения печени значительно разнятся в зависимости от исследования. При различных оперативных вмешательствах именно анато-

мические особенности определяют тактику хирурга. Также анализ строения воротной вены необходим при селективном введении лекарственных препаратов в ее ветви [2]. N. Michels изучил материалы 200 пациентов и выявил десять основных типов строения артерий печени [1]:

1 тип. Типичная анатомия: *a. hepatica communis* отходит от *truncus coeliacus*, разделяется на *a. gastroduodenalis* и *a. hepatica propria*. *A. hepatica propria* делится на *a. hepatica dextra* и *a. hepatica sinister*.

2 тип. Замещающая *a. hepatica sinister* отходит от *a. gastrica sinister* – ветви *truncus coeliacus*; *a. hepatica communis* разделяется на *a. gastroduodenalis* и *a. hepatica dextra*.

3 тип. Замещающая *a. hepatica dextra* отходит от *a. mesenterica superior*; *a. hepatica communis* разделяется на *a. gastroduodenalis* и *a. hepatica sinister*.

4 тип. Замещающая *a. hepatica sinister* отходит от *a. gastrica sinister*; замещающая *a. hepatica dextra* от *a. mesenterica superior*; *a. gastroduodenalis* от *truncus coeliacus*.

5 тип. Добавочная *a. hepatica sinister* отходит от *a. gastrica sinister*; *a. hepatica sinister* и *a. hepatica dextra* от *a. hepatica propria*.

6 тип. Добавочная *a. hepatica dextra* отходит от *a. mesenterica superior*; *a. hepatica sinister* и *a. hepatica dextra* от *a. hepatica propria*.

7 тип. Добавочная *a. hepatica sinister* отходит от *a. gastrica sinister*; добавочная *a. hepatica dextra* от *a. mesenterica superior*; *a. hepatica sinister* и *a. hepatica dextra* от *a. hepatica propria*.

8 тип имеет два варианта:

Вариант 1: замещающая *a. hepatica sinister* отходит от *a. gastrica sinister*; добавочная *a. hepatica dextra* от *a. mesenterica superior*.

Вариант 2: добавочная *a. hepatica sinister* отходит от *a. gastrica sinister*; замещающая *a. hepatica dextra* от *a. mesenterica superior*.

9 тип. *A. hepatica communis* отходит от *a. mesenterica superior*; от *truncus coeliacus* отходят *a. gastrica sinister* и *a. splenica*.

10 тип. *A. hepatica communis* отходит от *a. gastrica sinister*.

1 тип строения более подробно показан на рис. 1.

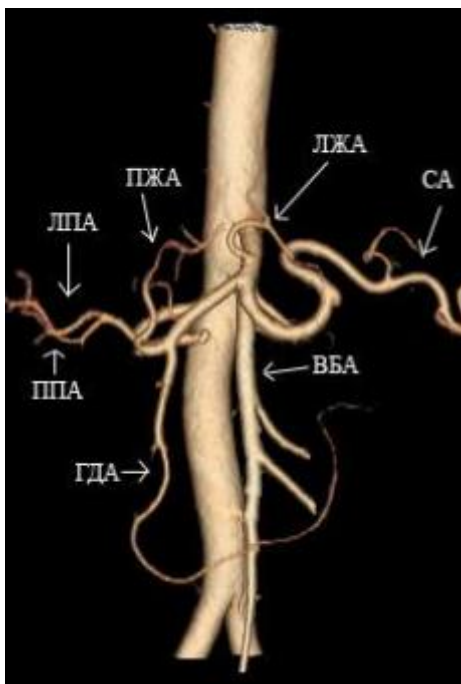


Рис. 1. 1 тип кровоснабжения печени по Michels [1]. ВБА – верхняя брыжеечная артерия, СА – селезеночная артерия, ЛЖА – левая желудочная артерия, ПЖА – правая желудочная артерия, ЛПА – левая печеночная артерия, ППА – правая печеночная артерия, ГДА – гастродуоденальная артерия [1]

Одним из основных методов для отражения вариантов анатомического строения сосудов является компьютерная томография (КТ). В настоящее время КТ с болюсным контрастированием – основная методика для определения хирургической патологии органов брюшной полости. Томограммы позволяют подробно изучить анатомические взаимоотношения органов брюшной полости на уровне среза. При этом для трехмерного моделирования на стандартной рабочей станции доступны только артериальные стволы: плотность контрастированной воротной вены не позволяет отобразить ее в режиме *Volume rendering* [3].

Цель исследования – в рамках системы «Автоплан» разработать алгоритм по сегментации сосудов, с помощью него сделать реконструкции артерий гепатодуоденального бассейна и ветвей воротной вены, оценить их вариабельность.

Материалы и методы исследования. Используя разработанный плагин, мы проанализировали данные 100 КТ органов брюшной полости. Исследование было ретроспективным без контрольной группы.

Критерий включения: все пациенты прошли КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием на сканере *Toshiba Aquilion 32* (*Toshiba*, Япония). Артериальную фазу проводили в течение 10 секунд после достижения порогового уровня плотности (120-150 HU) в аорте. Венозная фаза была сделана на 30 секунд позже, чем артериальная фаза.

Критерием исключения был патологический процесс в гепатодуоденальной зоне, кроме больных с кистами и гемангиомами печени. Мы использовали дескриптивные статистические методы в программе *Excel* (*Microsoft*). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Самарского государственного медицинского университета Минздрава России (протокол № 205 от 19.02.2020). Все лица, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и их обсуждение. В Институте инновационного развития СамГМУ был разработан сосудистый плагин для системы «Автоплан». «Автоплан» – аппаратно-программный комплекс, с помощью которого возможно провести предоперационное планирование и интраоперационную навигацию в разных областях хирургии. Сегментация выполнялась полуавтоматически в два основных этапа. На первом этапе, интерактивной инициализации, выполняется грубая сегментация сосудистой структуры с использованием метода распространения волнового фронта (*fast marching*) [5]. На втором этапе точной сегментации выполнялась окончательная сегментация с использованием метода геодезических активных контуров (*geodesic active contours*) [6]. Принципиальная схема алгоритма приведена на рис. 2.

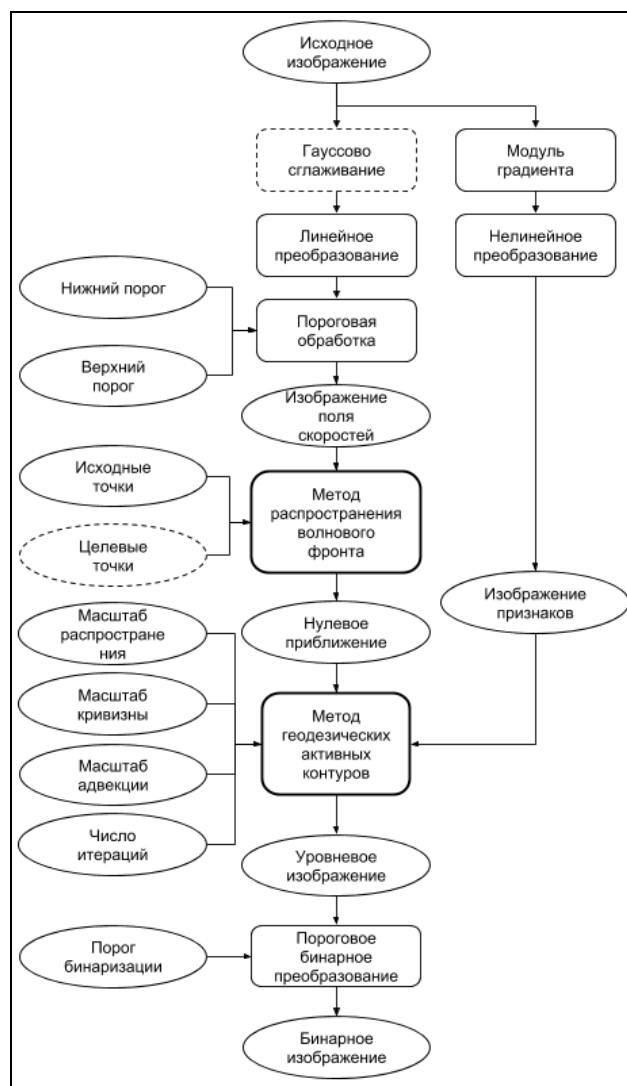


Рис. 2. Схема алгоритма сегментации сосудов

На первом этапе, внутри сосуда, который требуется сегментировать, указываются исходные точки и, опционально, целевые точки. Исходные точки задают начало распространения волнового фронта. Распространение волны останавливается при достижении одной из заданных целевых точек, если они были заданы или при достижении границ изображения [9].

Чтобы улучшить качество сегментации в условиях низкой контрастности, исходное изображение сглаживается с помощью гауссовой свертки, чтобы предотвратить утечку в область, богатую кровеносными сосудами, представленную как менее одного диаметра пикселя на низкоконтрастных КТ.

Выполнено ретроспективное исследование: в случайном порядке проанализированы данные 100 пациентов, которым была проведена КТ брюшной полости с болюсным контрастированием на компьютерном томографе *Toshiba Aquilion 32*. Для изучения сосудистой анатомии использовались мультифазное сканирование, построение изображений с постобработкой, в режиме *MIP*, построение полигональных моделей в системе «Автоплан». Выявленный тип строения классифицировался по *Michels* или описывался отдельно. Было идентифицировано 7 типов из классификации *Michels* (рис. 3). Обнаружено два типа, не описанных в классификации – отхождение общей печеночной артерии непосредственно от аорты и *верхней брыжеечной артерии* (ВБА).

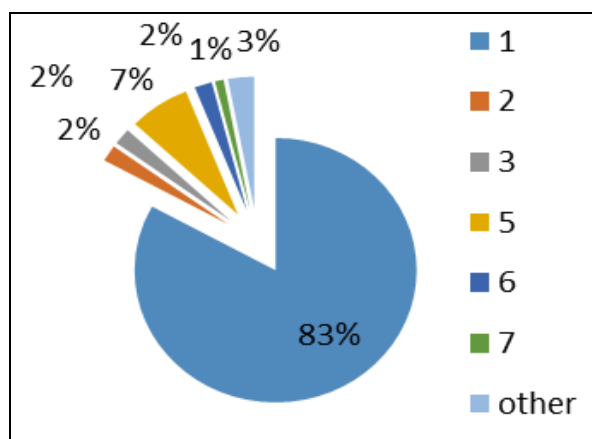


Рис. 3. Круговая диаграмма типа артериального кровоснабжения согласно классификации *Michels*

Наиболее частым типом кровоснабжения помимо 1-го оказался 5 тип – наличие добавочной *левой печеночной артерии* (ЛПА) от *левой желудочной артерии* (ЛЖА). Добавочная ЛПА формирует дополнительный приток крови в левой доле печени и, обычно, ее рассечение не нарушает оптимального кровообращения. При эмболизации печеночных артерий в области ворот, эмболизация добавочной левой печеночной артерии проводится отдельно. При резекции желудка перевязка нераспознанной aberrантной ЛПА от ЛЖА способствует развитию некроза левой доли печени с образованием абсцессов печени и желчным перитонитом.



Рис. 4. Трехмерная модель артериального русла. Показано отхождение общей печеночной артерии от аорты. Чревной ствол отсутствует. Моделирование выполнено в системе аппаратно-программного комплекса «Автоплан»

У двух пациентов от верхней брыжеечной артерии отходит добавочная правая печеночная артерия (6 тип). Выявление aberrантной правой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии, чревного ствола или аорты, а также общей печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии является потенциальной опасностью при оперативных вмешательствах на внепеченочных желчных протоках, желчном пузыре и поджелудочной железе: данные сосуды, находясь позади головки поджелудочной железы, в печеночно-двенадцатиперстной связке располагаются справа, слева или сзади от общего желчного протока и могут быть случайно повреждены при операции [7].

На рис. 4 представлен случай пациента с типом отхождения общей печеночной артерии непосредственно от аорты. Данный вид не входит в классификацию *Michels* [1].

Следующим этапом стала обработка венозной фазы сканирования для оценки вариабельности воротной вены.

В данной работе мы применили классификацию деления воротной вены (ВВ) *T. Nakamura* (рис. 5) [8].

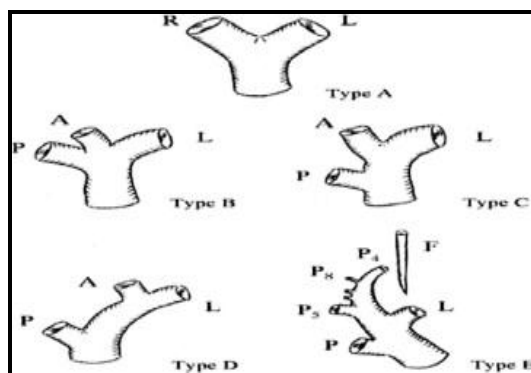


Рис. 5. Варианты анатомии воротной вены (*T. Nakamura*, 2002) [8]. *L* – левая ВВ, *R* – правая ВВ, *A* – передняя правая ветвь, *P* – задняя правая ветвь. *Туре А* – классический вид деления ВВ на правый и левый стволы. *Туре В* – истинная трифуркация, без основного ствола правой воротной вены. *Туре С* – внепеченочное отхождение передней ветви правой воротной вены. *Туре D* – внутрипеченочное отхождение передней ветви правой воротной вены. *Туре E* – аплазия целостной ветви передней правой воротной вены. Отхождение отдельных сегментарных ветвей от ВВ

В ходе работы нами были получены следующие результаты. По классификации анатомии воротной вены *T. Nakamura* (рис. 6).

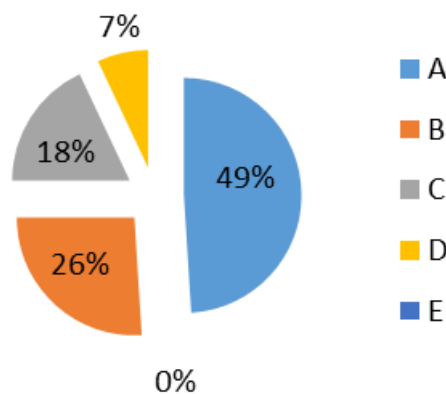


Рис. 6. Круговая диаграмма типа деления воротной вены

На рис. 7 показана модель при нетипичном строении воротной вены – типе *B*, т.е. ее трифуркации.

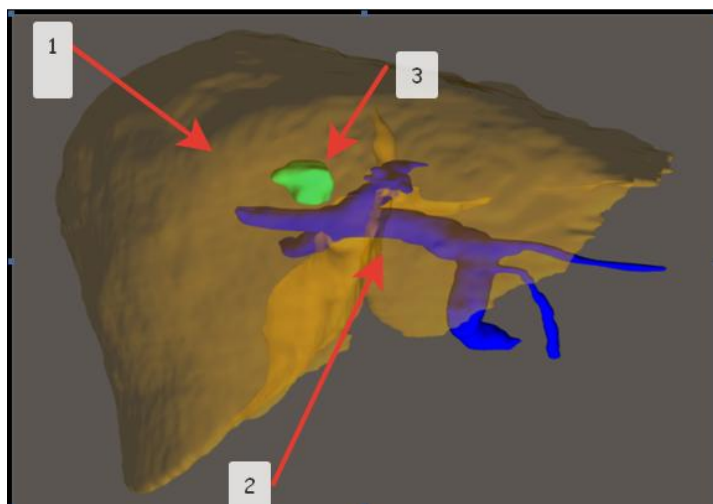


Рис. 7. 3D-модель. Стрелками обозначены: 1 – модель печени, 2 – воротная вена, 3 – гемангиома печени

Заключение. Таким образом, поскольку лечение заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области часто связано с последующими оперативными вмешательствами, в том числе с резекциями, необходимо в ходе анализа компьютерных томограмм обращать внимание на вариантную анатомию сосудов чревного ствола и верхней брыжеечной артерии и указывать выявленные aberrации в протоколе. Это даст хирургу информацию о подобных особенностях и поможет избежать возможных осложнений во время операции.

Полученные данные по анатомии воротной вены важны при планировании типичных и атипичных резекций печени. Это необходимо в случае редкого нетипичного варианта деления воротной вены: не зная особенностей притока венозной крови, хирург вынужден менять запланированный ход операции и увеличивать время оперативного вмешательства. Последнее отрицательно сказывается на результате. По тем же причинам важно знать строение воротной вены при планировании операций на поджелудочной железе и кишечнике [4].

Литература

1. Егоров В.И., Яшина Н.И., Федоров А.В., Вишневский В.А., Кармазановский Г.Г., Шевченко Т.В. Артериальные целиако-мезентериальные aberrации: сравнение операционных данных и КТ-ангиографии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009. № 11. С. 4–9.
2. Малышев А.Ф., Пуздаев В.И. Применение баллонно-катетерных устройств для селективного введения лекарственных препаратов в ветви воротной вены // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1991. № 5. С. 136–143.
3. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие: в 2 т. Т. 1. Москва: МЕДпресс-информ, 2006. 413 с.
4. Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Ерошенко О.Л. Воротная вена как объект операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS/ТИПС) при портальной гипертензии, вызванной циррозом // Фундаментальные исследования. 2013. № 11-1. С. 95–99.
5. Antiga L. Patient-specific modeling of geometry and blood flow in large arteries. Politecnico di Milano. 2002. 178 p.
6. Nikonorov A., Kolsanov A., Petrov M., Yuzifovich Y., Prilepin E., Chaplygin S., Zelter P., Bychenkov K. Vessel segmentation for noisy CT data with quality measure based on single-point contrast-to-noise ratio // Communications in Computer and Information Science. 2016. Vol. 585. P. 490–507. DOI: 10.1007/978-3-319-30222-5_23.
7. Ramanadham S., Toomay S.M., Yopp A.C., Balch G.C., Sharma R., Schwarz R.E., Mansour J.C. Rare hepatic arterial anatomic variants in patients requiring pancreatoduodenectomy and review of the literature // Case Reports in Surgery. 2012. Vol. 2012. P. 953195. DOI: 10.1155/2012/953195.
8. Megally H.I., Badran Y.M., Abdelal Sh.M., Koriem E.M. Role of MDCT angiography in assessment of vascular variant in potential living liver donor transplantation // The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2013. Vol. 44. № 4. P. 713–718. DOI: 10.1016/j.ejrnm.2013.07.009.
9. Shang Q. Separation and segmentation of the hepatic vasculature in CT images: diss... d.ph. nashville, Tennessee, 2010.

References

1. Egorov VI, Iashina NI, Fedorov AV, Vishnevskii VA, Karmazanovskii GG, Shevchenko TV. Arterial'nye celiako-mezenterial'nye aberracii: sravnenie operacionnyh dannyh i KT-angiografii [Arterial celiac-mesenterial aberrations: comparative analysis of intraoperative data and CT-angiography]. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2009;11:4-9. Russian.
2. Malyshev AF, Puzdaev VI. Primenenie ballonno-kateternyh ustrojstv dlya selektivnogo vvedeniya lekarstvennyh preparatov v vetvi vorotnoj veny [The use of balloon-catheter devices for the selective administration of drugs in the branch of the portal vein]. Pirogov Russian Journal of Surgery. 1991;5:136-43. Russian.
3. Prokop M, Galanski M. Spiral'naya i mnogoslojnaya komp'yuternaya tomografiya: uchebnoe posobie: v 2 t. T. 1. [Spiral and multilayer computed tomography: textbook: in 2 volumes. Vol. 1.] Moscow: MEDpress-inform; 2006. Russian.
4. Horon'ko YuV, Dmitriev AV, Eroshenko OL. Vorotnaya vena kak ob"ekt operacii trans"yugulyarnogo vnutripechenochnogo portosistemnogo shuntirovaniya (TIPS/TIPS) pri portal'noj gipertenzii, vyzvannoj cirrozom [Portal vein as object to perform the transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS) in cirrhotic portal hypertension]. Fundamental research. 2013;11-1:95-9. Russian.
5. Antiga L. Patient-specific modeling of geometry and blood flow in large arteries. Politecnico di Milano; 2002.
6. Nikonorov A, Kolsanov A, Petrov M, Yuzifovich Y, Prilepin E, Chaplygin S, Zelter P, Bychenkov K. Vessel segmentation for noisy CT data with quality measure based on single-point contrast-to-noise ratio. Communications in Computer and Information Science. 2016;585:490-507. DOI: 10.1007/978-3-319-30222-5_23.
7. Ramanadham S, Toomay SM, Yopp AC, Balch GC, Sharma R, Schwarz RE, Mansour JC. Rare hepatic arterial anatomic variants in patients requiring pancreatoduodenectomy and review of the literature. Case Reports in Surgery. 2012;2012:953195. DOI: 10.1155/2012/953195.
8. Megally HI, Badran YM, Abdelal ShM, Koriem EM. Role of MDCT angiography in assessment of vascular variant in potential living liver donor transplantation. The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2013;44(4):713-8. DOI: 10.1016/j.ejrnm.2013.07.009.
9. Shang Q. Separation and segmentation of the hepatic vasculature in CT images [dissertation]. Nashville, Tennessee; 2010.

Библиографическая ссылка:

Зельтер П.М., Пышкина Ю.С. Сегментация данных компьютерной томографии для оценки артериального и венозного кровоснабжения печени // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-2.pdf> (дата обращения: 17.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-2*

Bibliographic reference:

Zelter PM, Pyshkina YuS. Segmentacija dannyh komp'yuternoj tomografii dlja ocenki arterial'nogo i venoznogo krovosnabzhenija pecheni [Segmentation of computed tomography data for assessment of arterial and venous blood supply to liver]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 17];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

**ВОЗМОЖНОСТИ ОДНОМОМЕНТНОГО ИЗМЕРЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛЕЙ
ЧЕЛЮСТЕЙ В ДВУХ ВЗАИМНОПЕРПЕНДИКУЛЯРНЫХ ПЛОСКОСТЯХ С ПОМОЩЬЮ
ТРЕХМЕРНОГО АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО АППАРАТА «ТРИАДА»**

М.А. КОЛЕСОВ*, М.А. ПОСТНИКОВ**, Н.В. ПАНКРАТОВА*, А.М. НЕСТЕРОВ**, М.Р. САГИРОВ**,
С.Н. ИСПАНОВА***, Е.М. ПОСТНИКОВА****, А.М. КОЛЕСОВА**

* ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр.1, г. Москва, 127473, Россия

** ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

*** ООО «Центр комплексной стоматологии» (Многопрофильная клиника Постникова),
б. просека, д. 165, г. Самара, 443124, Россия

**** ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация. Введение. Дана краткая характеристика современного вопроса определения антропометрических параметров моделей челюстей при ортодонтическом и ортопедическом лечении, рассмотрены наиболее распространенные методы и приборы для диагностики моделей челюстей. **Цель исследования.** Разработка и описание нового метода одномоментного измерения параметров моделей челюстей в двух взаимноперпендикулярных плоскостях с помощью трехмерного антропометрического аппарата «ТРИАДА». **Материал и методы исследования.** У 32 пациентов проведено пилотное исследование целесообразности использования трехмерного антропометрического аппарата «ТРИАДА» для одномоментного измерения параметров в двух взаимноперпендикулярных плоскостях. Отмечено, что предлагаемый способ позволяет одновременно проводить необходимые измерения в сагитальном и трансверсальном направлении, что значительно сокращает время, затрачиваемое на диагностику за счет цветовой маркировки и линейки и отсутствия необходимости переноса полученных данных на измерительный аппарат. **Заключение.** Доказана и обоснована возможность одномоментного измерения параметров моделей челюстей в двух взаимноперпендикулярных плоскостях с помощью трехмерного антропометрического аппарата «ТРИАДА».

Ключевые слова: стоматология, диагностика, измерение параметров челюстей.

**THE POSSIBILITY OF SIMULTANEOUS MEASUREMENT THE PARAMETERS OF JAW MODELS
IN TWO MUTUALLY PERPENDICULAR PLANES USING A THREE-DIMENSIONAL
ANTHROPOMETRIC DEVICE «TRIAD»**

M.A. KOLESOV*, M.A. POSTNIKOV**, N.V. PANKRATOVA*, A.M. NESTEROV**, M.R. SAGIROV**,
S.N. ISPANOVA***, E.M. POSTNIKOVA****, A.M. KOLESOVA**

* Moscow State Medical and Dental University named after A. I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation, Delegatskaya Str., 20, building 1, Moscow, 127473, Russia

** Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Chapaevskaya Str., 89, Samara, 443099, Russia

*** LLC "Center of Complex Dentistry" (Postnikov Multidisciplinary Clinic),
6 proseka, 165, Samara, 443124, Russia

**** I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Trubetskaya Str., 8, p. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract. Introduction. A brief description of the current issue of determining the anthropometric parameters of jaw models in orthodontic and orthopedic treatment is given. The most common methods and devices for diagnosing jaw models are considered. **The research purpose** is to develop and to give a description of a new method for simultaneous measurement of the parameters of jaw models in two mutually perpendicular planes using a three-dimensional anthropometric device "TRIAD". **Material and methods of research.** A pilot study of the feasibility of using the TRIAD three-dimensional anthropometric device for simultaneous measurement of parameters in two mutually perpendicular planes was conducted in 32 patients. It is noted that the proposed method allows the necessary measurements to be carried out simultaneously in the sagittal and transversal directions, which significantly reduces the time spent on diagnostics due to color marking and ruler and the absence of the need to transfer the obtained data to the measuring device. **Conclusion.** The possibility of simulta-

neous measurement of the parameters of jaw models in two mutually perpendicular planes using a three-dimensional anthropometric device "TRIADA" is proved and justified.

Keywords: dentistry, diagnostics, measurement of jaw parameters.

Введение. На сегодняшний день при проведении ортодонтического, а также тотального ортопедического лечения весьма остро стоит вопрос точного и быстрого определения параметров челюстей [1, 4]. Размеры зубов и зубных дуг имеют большое значение при моделировании зубов, для диагностики формы и размеров аномалий и дефектов зубных рядов, а также при выборе методов ортодонтического и ортопедического лечения [5, 8].

В настоящее время предложены различные методики и аппараты, применяемые для измерения параметров моделей челюстей. Так, известен способ измерения антропометрических параметров моделей челюстей с помощью циркуля-измерителя и линейки. Циркуль-измеритель состоит из двух шарнирно соединенных ножек, на концах которых закреплены иглы, для измерения ножки циркуля-измерителя располагают в заданные точки, а затем переносят на линейку для фиксации искомого параметра [3].

Помимо этого, известен прибор штангенциркуль, который состоит из штанги с нанесенными на нее делениями, рамки, перемещающейся по штанге, губки для наружных и внутренних поверхностей, для фиксации последних используют винт. Для измерения необходимого параметра губки штангенциркуля плотно прижимают в заданные точки на моделях, после чего фиксируют винтом полученные полученное расстояние [2].

Также распространенным методом является диагностика моделей челюстей при помощи симметрографа *Korkhaus*. Срезающая решетка прибора состоит из большого количества тонких металлических прутьев, которые при освобождении зажимного приспособления перерезают модель в сагиттальном или трансверсальном направлении. Проводится анализ таких параметров, как длина, высота, ширина и угол неба [7].

Однако, все вышеописанные методы имеют существенные недостатки: невозможность одновременного измерения моделей в нескольких плоскостях, погрешность при переносе циркуля-измерителя с моделей на линейку, трудоемкость проводимых измерений, а также громоздкость в случае с симметрографом *Korkhaus* [6].

Цель работы – разработка и описание нового метода одномоментного измерения параметров моделей челюстей в двух взаимноперпендикулярных плоскостях с помощью трехмерного антропометрического аппарата «ТРИАДА».

Материалы и методы исследования. Описываемое исследование проводилось на базе многопрофильной клиники Постинкова в городе Самара. В исследовании участвовало 32 пациента с сужением верхнего и нижнего зубных рядов. Для проведения антропометрических измерений моделей челюстей в трансверсальном и сагиттальном направлении применяли трехмерный антропометрический диагностический аппарат ТриАДА. Устройство представляет из себя два элемента – большой (I) и малый (II) (рис. 1), каждый из которых состоит из корпуса, включающего в себя каркас (1.1) – наружную часть элемента, заглушки (1.2) – боковые/латеральные части, соединяющиеся с каркасом, винты (1.3) – стержни со спиральной нарезкой, фиксирующие заглушку на каркасе. Каркас (1.1) имеет две поверхности у большого элемента (I): лицевая/передняя и тыльная/задняя поверхности. На передней поверхности большого элемента (I) фиксируется малый элемент (II), а также располагается линейка (5) на нижней части каркаса с отметкой «0» по центру элемента (I). На задней поверхности элемента I располагается линейка с отметкой «0» со стороны заглушки. Внутри корпуса находятся фиксаторы (2) – металлические прямоугольные пластины, служащие для фиксации спиц, между которыми располагается подвижное полотно (3) – спицы диаметром 0,8 мм, расположенные в одной плоскости в фиксаторе, с центральной спицей (4) расположенной посередине подвижного полотна. Стабильность спиц в заданном положении достигается за счет прижимных прокладок, представленных войлочным (6.2) и картонными изделиями (6.1). На внутренней поверхности каркаса большого элемента I расположена гайка (8), представляющая собой крепежное изделие с внутренней резьбой, в которое вворачивается шпилька (7) – стержень с наружной резьбой, фиксированный в малом элементе. На наружной поверхности каркаса большого элемента I в месте фиксации малого элемента II расположена резиновая шайба (9) для установки элементов в правильном положении относительно друг друга.

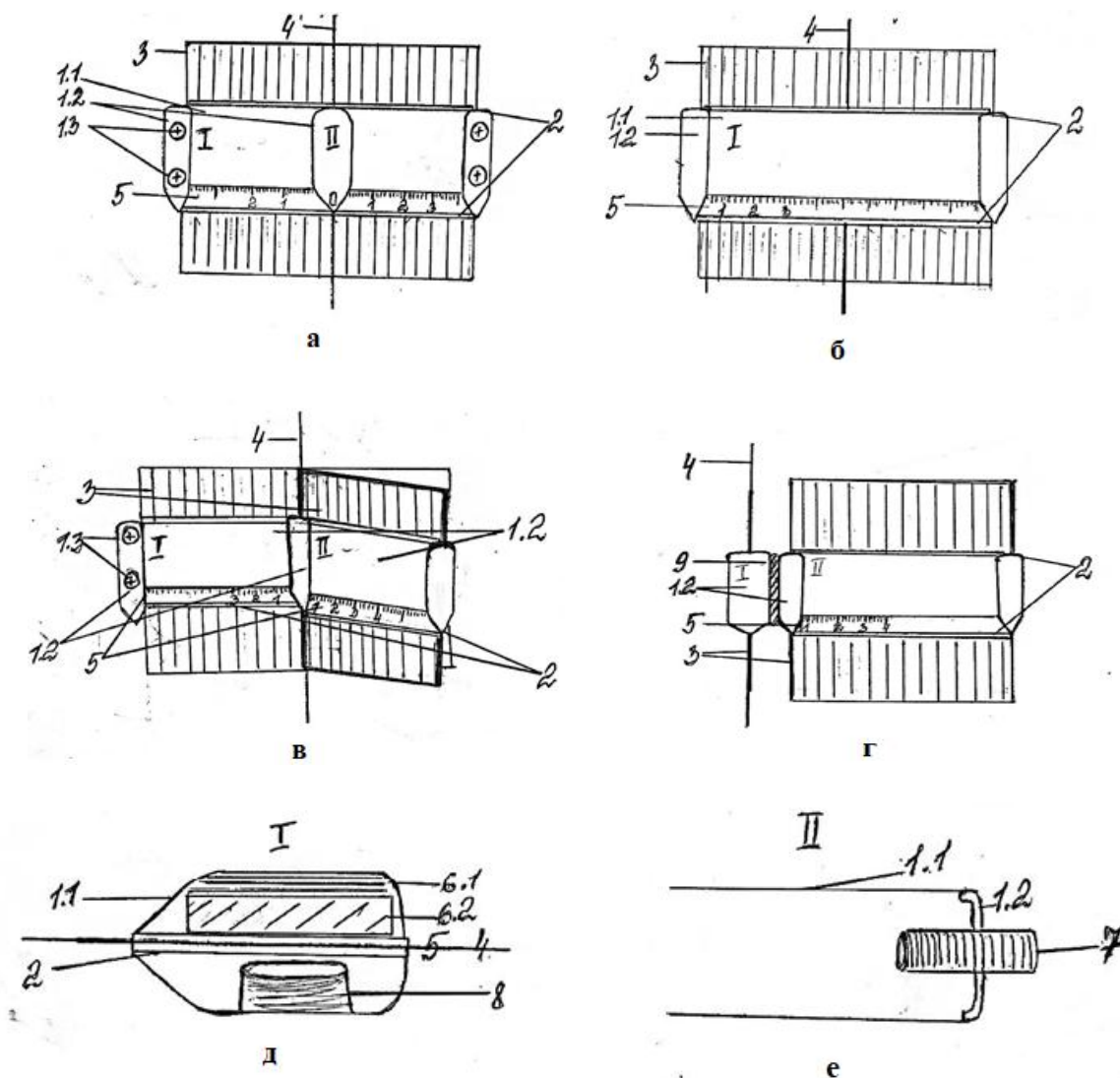


Рис. 1. Трехмерный антропометрический аппарат ТРИАДА (схема-чертеж):

а – вид спереди, б – вид сзади, в – вид $\frac{3}{4}$, г – вид сбоку, д – вид в поперечном срезе большого элемента, е – вид в поперечном срезе малого элемента; I – большой элемент, II – малый элемент; 1.1 – каркас, 1.2 – заглушка, 1.3 – винт, 2 – фиксатор, 3 – подвижное полотно, 4 – центральная спица – спица, расположенная посередине подвижного полотна, 5 – линейка, 6.1 – бумажная картонная прокладка, 6.2 – войлочная прокладка, 7 – шпилька, 8 – гайка, 9 – резиновая шайба

Способ измерения антропометрических параметров моделей челюстей в трансверсальном, сагитальном направлении заключается в следующем: центральную спицу большого элемента и располагающийся перпендикулярно малый элемент устанавливают в область срединного небного шва, а спицы подвижного полотна большого элемента располагают в точках Пона, после чего, удерживая корпус, опускают элемент I до легкого соприкосновения каркаса с зубами модели. В результате синхронного движения корпусов элементов I и II спицы подвижного полотна принимают рельеф анатомических образований. Отмечают цветовую маркировку спицы, проходящей по точкам Пона и переносят ее на линейку, расположенную на нижней части корпусов элементов I и II.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ *Microsoft Excel*, *Statistica 10.0* и *SPSS 16.0*.

Результаты и их обсуждение. При клиническом осмотре у пациентов исследуемой группы наблюдалась схожая клиническая картина, вызванная сужением зубных рядов (рис. 2).



Рис. 2. Клиническая картина пациента исследуемой группы (фото)

Для проведения измерения антропометрических параметров моделей челюстей в трансверсальном, сагиттальном направлении пациентам снимали оттиски с верхней и нижней челюсти, после чего отливались модели.

На отлитую модель устанавливали аппарат «ТРИАДА». После чего проводили измерения согласно описанной выше методике. Измерение параметров проводили в двух взаимноперпендикулярных плоскостях (рис. 3), а именно: сагиттальной (рис. 3-1) и трансверсальной (рис. 3-2).

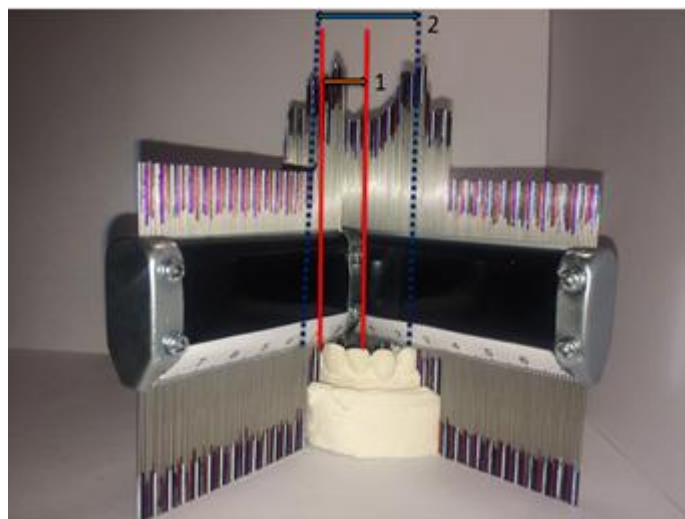


Рис. 3. Проведение одномоментного измерения параметров моделей челюстей в двух взаимноперпендикулярных плоскостях с помощью трехмерного антропометрического аппарата «ТРИАДА» на модели (фото)

В результате проведенных измерений по Пону были получены следующие результаты: расстояние между зубами 1.4-2.4 у пациентов исследуемой группы в среднем было равно $34,0 \pm 0,29$ мм (при $p \leq 0,05$) (норма – 37,5 мм); расстояние между зубами 1.6-2.6 составило $46,0 \pm 0,42$ мм (при $p \leq 0,05$) (норма – 49,0 мм). На нижней челюсти расстояние между зубами 3.4-4.4 составило $34,0 \pm 0,36$ мм (при $p \leq 0,05$) (норма – 35,5 мм), между 4.4-4.6 в среднем $45,5 \pm 0,49$ мм (при $p \leq 0,05$) (норма – 46,0 мм). При этом средняя длина переднего отрезка по Коркхаусу составила $16,5 \pm 0,24$ мм (при $p \leq 0,05$) (норма – 18,5 мм). Таким образом, полученные данные говорят о сужении верхнего и нижнего зубных рядов, а также об укорочении переднего отрезка по Коркхаусу.

Заключение. Проведенные исследования 32 пациентов говорят нам о возможности одновременного проведения необходимых измерений в сагиттальном и трансверсальном направлении при помощи трехмерного антропометрического аппарата «ТРИАДА», позволяющем сократить время на диагностику за счет цветовой маркировки и линейки и отсутствия необходимости переноса полученных данных на измерительный аппарат. К тому же аппарат компактен и удобен в использовании. Таким образом, можно рекомендовать данную конструкцию для антропометрических исследований показателей гипсовых моделей челюстей для уточнения диагноза и планирования стоматологического лечения, как ортодонтического, так и ортопедического.

Литература

1. Агашина М.А., Фищев С.Б., Лепилин А.В. Параметры зубных дуг верхней и нижней челюстей в трансверсальном направлении // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017. Т. 16, №1. С. 36–39.
2. Карпов А.Н., Постников М.А., Степанов Г.В. Ортодонтия: учебное пособие. Самара: ООО "Издательско-полиграфический комплекс "Право", 2020. 319 с.
3. Персин Л.С. Ортодонтия. Диагностика и лечение зубочелюстных аномалий: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. 360 с.
4. Постников М.А., Нестеров А.М., Трунин Д.А. Возможности диагностики и комплексного лечения пациентов с дисфункциями височно-нижнечелюстного сустава // *Клиническая стоматология*. 2020. №1. С. 60–63.
5. Степанов Г.В., Чигарина С.Е. Профилактические мероприятия на этапах ортодонтического лечения: учебное пособие. Самара: ООО «Офорт», 2018. 212 с.
6. Хасанова Б.К., Постников М.А., Якубова З.Х. Ортодонтия: учебное пособие. Душанбе: кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии ТГМУ им. Абуали ибни Сини, 2020. 160 с.
7. Янушевич О.О., Персин Л.С., Слабковская А.Б. Ортодонтия. М.: ООО «Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2016. 192 с.
8. Domenyuk D.A., Vedeshina E.G., Dmitrienko S.V. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatment in patients with reduced gnathic region // *Archiv EuroMedica*. 2015. Vol. 5, №2. P. 6–12.

References

1. Agashina MA, Fishhev SB, Lepilin AV. Parametry zubnyh dug verhnjej i nizhnjej cheljjustej v transversal'nom napravlenii [Parameters of the dental arches of the upper and lower jaws in the transversal direction]. *Stomatologija detskogo vozrasta i profilaktika*. 2017;16(1):36-9. Russian.
2. Karpov AN, Postnikov MA, Stepanov GV. Ortodontija: uchebnoe posobie [Orthodontics: a textbook]. Samara: ООО "Izdatel'sko-poligraficheskij kompleks "Pravo"; 2020. Russian.
3. Persin LS. Ortodontija. Diagnostika i lechenie zubocheľjustnyh anomalij [Diagnosis and treatment of dental anomalies]: Rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: ОАО «Izdatel'stvo «Medicina»; 2004. Russian.
4. Postnikov MA, Nesterov AM, Trunin DA. Vozmozhnosti diagnostiki i kompleksnogo lechenija pacientov s disfunkcijami visochno-nizhnecheljjustnogo sustava [Possibilities of diagnostics and complex treatment of patients with temporomandibular joint dysfunctions]. *Klinicheskaja stomatologija*. 2020;1:60-3. Russian.
5. Stepanov GV, Chigarina SE. Profilakticheskie meroprijatija na jetapah ortodonticheskogo lechenija: uchebnoe posobie [Preventive measures at the stages of orthodontic treatment: a textbook]. Samara: ООО «Ofort»; 2018. Russian.
6. Hasanova BK, Postnikov MA, Jakubova ZH. Ortodontija: uchebnoe posobie [Orthodontics: a textbook]. Dushanbe: kafedra stomatologii detskogo vozrasta i ortodontii TGMU im. Abuali ibni Sini; 2020. Russian.
7. Janushevich OO, Persin LS, Slabkovskaja AB. Ortodontija [Orthodontics]. Moscow: ООО «Izdatel'skaja gruppa "GJeOTAR-Media"; 2016. Russian.
8. Domenyuk DA, Vedeshina EG, Dmitrienko SV. Efficiency evaluation for integrated approach to choice of orthodontic and prosthetic treatment in patients with reduced gnathic region. *Archiv EuroMedica*. 2015;5(2):6-12.

Библиографическая ссылка:

Колесов М.А., Постников М.А., Панкратова Н.В., Нестеров А.М., Сагиров М.Р., Испанова С.Н., Постникова Е.М., Колесова А.М. Возможности одномоментного измерения параметров моделей челюстей в двух взаимноперпендикулярных плоскостях с помощью трехмерного антропометрического аппарата «Триада» // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021. №6. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-3.pdf> (дата обращения: 19.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-3*

Bibliographic reference:

Kolesov MA, Postnikov MA, Pankratova NV, Nesterov AM, Sagirov MR, Ispanova SN, Postnikova EM, Kolesova AM. Vozmozhnosti odnomomentnogo izmerenija parametrov modelej cheljjustej v dvuh vzaimnoperpendikuljarnyh ploskostjah s pomoshh'ju trehmernogo antropometricheskogo apparata «Triada» [The possibility of simultaneous measurement the parameters of jaw models in two mutually perpendicular planes using a three-dimensional anthropometric device «Triad»]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Nov 19];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-3

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ПАТОМОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОДИФИКАЦИИ РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Д.Ю. БУГРИМОВ, А.А. ФИЛИН, О.В. ЛИДОХОВА, А.А. КЛИМОВИЧ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация. Введение. Высокое практическое значение имеет возможность увеличения чувствительности опухоли к лучевой терапии. Актуален поиск радиомодифицирующих веществ, не только повышающих чувствительность опухолевой ткани к действию лучевой терапии напрямую, но и косвенно, путем активации собственных иммунокомпетентных клеток, в том числе, в области опухолевого микроокружения. Данная статья посвящена эффектам по снижению радиорезистентности опухоли, возрастной экспрессии *TLR9* в иммунокомпетентных клетках опухолевого микроокружения. **Цель исследования** – рассмотрение механизмов радиосенсибилизирующего действия и клинического применения агониста *TLR9* (дезоксирибонуклеата натрия). **Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 63 женщин, получавших лечение на базе БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» в возрасте от 27 до 67 лет. Все пациентки были разделены на две группы: основная группа больных ($n=40$) с комбинированной терапией, в которой использовалось вещество дезоксирибонуклеат натрия (63,5% обследованных) и группа сравнения ($n=23$), терапия которых соответствовала стандартным протоколам лечения (26,5% обследованных). **Результаты и их обсуждение.** Обнаруженные персональные особенности состояния иммунных контрольных точек, активности клеточного иммунитета и антигенпредставляющих клеток опухолевого микроокружения, позволили свидетельствовать о существовании выраженной индивидуальной зависимости врожденного иммунного ответа на опухолевый рост.

Ключевые слова. Радиорезистентность, экспрессия *TLR9*, рак шейки матки, патоморфофизиологические и клинические критерии.

PATHOMORPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES OF RADIO RESISTANCE MODIFICATION IN THERAPY OF CERVICAL TUMORS

D.Yu. BUGRIMOV, A.A. FILIN, O.V. LIDOKHOVA, A.A. KLIMOVICH

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394000, Russia

Abstract. The possibility of increasing the sensitivity of the tumor to radiation therapy is of high practical importance. The search for radio-modifying substances that not only increase the sensitivity of tumor tissue to the action of radiation therapy directly, but also indirectly, by activating their own immune competent cells, including in the area of the tumor microenvironment, is relevant. This article is devoted to the effects of reducing tumor radioresistance, increasing *TLR9* expression in immune competent cells of the tumor microenvironment. **The research purpose** was to review the mechanisms of radiosensitizing action and clinical use of the *TLR9* agonist (sodium deoxyribonucleate). **Materials and methods.** A survey was carried out of 63 women at the age from 27 to 67 years who received treatment at the BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary". All patients were divided into two groups: the main group of patients ($n = 40$) with combination therapy, in which the substance sodium deoxyribonucleate was used (63.5% of the examined) and the comparison group ($n = 23$), the therapy of which corresponded to the standard treatment protocols (26.5% of those surveyed). **Results and its discussion.** The revealed personal characteristics of the state of immune checkpoints, the activity of cellular immunity and antigen-presenting cells of the tumor microenvironment made it possible to indicate the existence of a pronounced individual dependence of the innate immune response to tumor growth.

Keywords: radioresistance, *TLR9* expression, cervical cancer, pathological physiological and clinical criteria.

Актуальность. Несмотря на совершенствование средств диагностики лечения рака шейки матки (РШМ), это онкологическое заболевание женщин по-прежнему остается одним из самых распространенных и смертельных злокачественных новообразований. Современный подход в терапии РШМ заключается в тесном взаимодействии между онкогинекологами, химиотерапевтами и радиологами, направленным на уменьшение опухоли с целью большей эффективности последующих методов лечения и вероятность патоморфологической оценки эффекта. Индивидуально подобранная и адекватная лучевая терапия

является важной составляющей противоопухолевого лечения. Однако определенную проблему представляет радиорезистентность опухолевой ткани в матке, которая может стать причиной низкой или полностью отсутствующей эффективности в лечении. Таким образом, высокое практическое значение имеет возможность создания условий повышающих чувствительность опухоли к лучевой терапии, а поиск радиомодифицирующих веществ, не только повышающих чувствительность опухолевой ткани к воздействию лучевой терапии напрямую, но и косвенно, путем собственных иммунокомпетентных клеток, в том числе, в области опухолевого микроокружения, индуцирующих эффекты активации, является перспективным направлением в онкогинекологии [2, 7].

Одним из таких направлений является анализ экспрессии группы рецепторов клеток врожденного иммунного ответа, известных как семейство *патоген-распознающих* (PRRs), способных связываться с антигенами *патоген-ассоциированных молекулярных паттернов* – PAMPs [3, 8]. Главным семейством PRRs, на которое возможно воздействие антигена является *Toll*-подобные рецепторы (TLR) [3].

Активатором TLR9 в клетке является метилированная пара нуклеотидов *цитозин-гуанин* (мотив CpG) [3, 4]. Как правило, активация TLR приводит к продукции цитокинов и антимикробных факторов через общие внутриклеточные сигнальные пути. После распознавания лиганда TLR используется внутриклеточный белок – адаптер сигналов, *миелоидный фактор дифференциации 88* (MyD88), что приводит к последующей каскадной реакции киназы, которая вызывает активацию пути NFκB [4, 6, 8].

В механизмах иммуностропного влияния дезоксирибонуклеата натрия возможно предположить эффекты метилированных CpG-мотивов TLR9 клеток специфического тканевого микроокружения, что индуцирует активацию механизмов врожденного иммунитета [1, 3].

Обоснование для исследования агонистов TLR9 в качестве противоопухолевых агентов основано на гипотезе о том, что врожденный иммунный ответ может иметь прямые противоопухолевые эффекты [5, 4]. Однако, для уточнения механизма действия дезоксирибонуклеата натрия в условиях его применения на уровне опухолевого микроокружения необходимо, селективное изучение экспрессии TLR9. Для решения этой задачи была запланирована и выполнена настоящая работа.

Цель исследования – изучение механизмов радиосенсибилизирующего действия и клинического применения агониста TLR9 (дезоксирибонуклеата натрия).

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования были обследованные 63 женщины с диагнозом рак шейки матки T1 стадия I^o а также T1a-1-2 стадии IA-1-2 и T1b-1-2 стадии IB-1-2; NX-0 и M0, получавшие лечение на базе БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» в возрасте от 27 до 67 лет, средний возраст составил 50,53±11,66 лет. Все пациентки были разделены на две группы: *основная группа* (ОГ) – больные (n=40) с комбинированной терапией, которым применяли вещество дезоксирибонуклеат натрия (63,5% обследованных) в возрасте от 31 до 66 лет, средний возраст 51,5±12,2 лет и *группа сравнения* (ГС) – больные (n=23), терапия которых соответствовала стандартным протоколам лечения (26,5% обследованных) в возрасте от 27 до 67 лет, средний возраст 49,7±11,4 лет. Пациентки обеих групп были сравнимы по возрасту ($t = -0,502, df = 61, p = 0,620$).

На период исследования всем пациентам троекратно проводилось морфологическое исследование биопсийного материала из очага РШМ: 1 биопсия – до начала лечения, 2 биопсия – после начала лечения на 14 сутки и 3 биопсия – после начала лечения на 28 сутки. Вещество дезоксирибонуклеат натрия вводилось пациентам ОГ внутримышечно в дозировке 5 мл 1,5% раствора № 20 ежедневно. Для рутинного окрашивания гистологических препаратов применяли гематоксилин Майера. Метод иммуногистохимического окрашивания TLR9 заключался в кофокусном иммуногистохимическом анализе экспрессии TLR9 с помощью моноклональных антител (*Anti-TLR9 antibody* [26C593.2] ab134368, 100 мкг). Окрашенные срезы были изучены на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager A2 (производитель – Carl Zeiss Microscopy, Германия). Количественная оценка выражалась в среднем количестве экспрессии TLR9-позитивных клеток на поле зрения в микропрепарате каждого пациента. При интерпретации результатов использован стандартный метод вариационной статистики с помощью пакетов программы Statistica 10.0.

Результаты и их обсуждение. В ОГ до начала лечения не было жалоб у 30,4% обследованных, 47,1% испытывали боль внизу живота, 36,5% – кровянистые выделения. После лечения жалоб не предъявляли 65,2%, боль в низу живота испытывали 16%, а на кровянистые выделения жаловались не более 8,8% ($p = 0,219$ по критерию Мак-Нимара). В ГС до начала лечения жалобы не предъявляли 60% больных, кровянистые выделения отмечались у 18,8% пациенток, боли внизу живота испытывали 34,2%. После лечения жалоб не было у 75% больных, сохранение жалобы на боль было у 15% женщин, а на кровянистые выделения – у 14,7% обследованных ($p = 0,5$ для боли, $p = 1,0$ для выделений по критерию Мак-Нимара). Различий между группами сравнения не было выявлено до лечения ($\chi^2 = 3,868, df = 2, p = 0,145$) и после лечения ($\chi^2 = 0,795, df = 2, p = 0,672$). Таким образом, жалобы пациенток не отличались в группах сравнения и существенно не изменялись после лечения, хотя была выявлена недостоверная тенденция к уменьшению числа жалоб у пациенток, которым назначался дезоксирибонуклеат натрия.

Концентрация эритроцитов в периферической крови в основной группе была достоверно снижена после лечения относительно значений до лечения в среднем на 7,8% (95% ДИ – 12,7%; -4,4%), $t=4,563$, $df=41$, $p=0,0002$. Тенденция к снижению их содержания также наблюдалась и в группе сравнения, но различия не достигли уровня статистической значимости ($z=-1,912$, $p=0,056$). Концентрация эритроцитов у больных, получавших и не получавших дезоксирибонуклеат натрия не имела достоверных отличий, как до лечения ($U=176,5$, $z=-1,303$, $p=0,193$), так и после терапии ($t=1,257$, $df=61$, $p=0,216$). Дельты концентрации эритроцитов, вычисленные как относительная разница до и после лечения, статистически не отличались в ГС, где препарат не назначался ($U=196$, $z=-0,569$, $p=0,570$), несмотря на несколько меньшее снижение в ОГ. Уровень лейкоцитов в периферической крови до начала лечения в основной группе оказался в среднем в 1,7 раза выше по сравнению с группой сравнения ($U=139,5$, $z=-2,204$, $p=0,028$). Содержание лейкоцитов в периферической крови ОГ до лечения составило $7,05 [5,00; 8,92] \times 10^9$ /л, а после проведенной радиотерапии – $4,08 [3,36; 4,90] \times 10^9$ /л. Различия оказались статистически значимыми: $z=-3,406$, $p=0,001$ по критерию Вилкоксона. Уровень лейкоцитов в ГС периферической крови до лечения составил $4,24 [3,18; 6,35] \times 10^9$ /л, после лечения $3,57 [3,20; 5,94] \times 10^9$ /л (различия незначимы: $z=-0,240$, $p=0,811$ по критерию Вилкоксона). Изменение концентрации лейкоцитов периферической крови после лечения относительно значений до лечения в основной группе составило $-3,14 [-5,18; 0,44] \times 10^9$ /л, а в ГС концентрация лейкоцитов была снижена значительно меньше: дельта относительно значений до лечения составила $0,07 [-2,42; 0,85]$. Различия в изменении концентраций лейкоцитов крови относительно значений до лечения оказались значимыми ($U=121$, $z=-2,259$, $p=0,024$). Медиана относительной разницы значений концентрации лейкоцитов после лечения от значений до лечения (дельта %) оказалась равной $-40,3 [-50,8; -6,25]$ % в ОГ и составила $3,3 [-40,6; 24,3]$ % ($U=136,5$, $z=-1,852$, $p=0,064$).

Таким образом, значительно более выраженное уменьшение числа лейкоцитов после лучевой терапии наблюдалось в основной группе по сравнению с группой сравнения даже, несмотря на исходно более высокий уровень лейкоцитов в ОГ. Корреляционный анализ позволил подтвердить взаимосвязь слабой степени между дельтой изменения концентрации лейкоцитов после лечения и назначением дезоксирибонуклеата натрия в составе терапии ($r=0,357$, $p=0,022$). Однако, в клинической практике часто важное значение имеет не столько абсолютный уровень лейкоцитов, сколько падения их после лучевой терапии до уровня лейкопении (менее $4,0 \times 10^9$ /л). Поэтому далее был проведен анализ частоты встречаемости лейкопении у обследованных. Доля больных, получавших дезоксирибонуклеат натрия и имевших лейкопению до лечения составила 17,4% (95% ДИ: 7,0 – 37,1%), после лечения – 43,5% (95% ДИ: 25,6 – 63,2%). Доля больных, не получавших дезоксирибонуклеат натрия и имевших лейкопению до лечения составила 50% (95% ДИ: 29 – 71%), после лечения – 55,6% (95% ДИ: 33,7 – 75,4%). При качественном сравнении больных, имевших лейкопению крови, до и после лечения достоверных отличий не выявлено ($p=0,109$ для группы 1, $p=0,987$ для группы 2 по критерию Мак-Нимара).

При сравнении биопсийного материала у пациентов двух групп до начала лечения был выявлен плоскоклеточный рак (высокодифференцированная опухоль 65% и 58% случаев соответственно; умереннодифференцированная – в 35% и 42% случаев соответственно). Клетки опухоли представлены пластами атипичного плоского эпителия с явлениями инвазивного и инфильтративного роста, митозами, в том числе патологическими. Исследование материала биопсий в ходе терапии показало лечебный патоморфоз IV степени во всех случаях ОГ и 84% случаев ГС. Регрессия сочеталась с выраженными фиброзными изменениями в ГС – 24% и ОГ – 46%. В ОГ, где у всех пациентов была произведена третья биопсия, наблюдался почти тотальный регресс (97%), выраженные картины фиброза. Стоит отметить, что дистрофические изменения опухолевых клеток в ГС при третьей биопсии встречались редко. Таким образом, в обеих группах на фоне проводимой терапии выявлена значительная регрессия объема опухолевого поражения и фиброз. Небольшие отличия в изменениях отмечены при первой и второй биопсиях после начала терапии с реакцией на 16% чаще, чем у больных группы сравнения.

Абсолютные концентрации нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов в периферической крови имели склонность к снижению в обеих группах. Однако, это тенденция оказалась статистически незначимой, как и разница между группами.

Снижение концентрации лимфоцитов было достоверным в основной группе $-1,29 [-1,54; -1,03] \times 10^9$ /л ($z=-2,996$, $p=0,003$ по критерию Вилкоксона) и у больных в группе сравнения $-0,21 [-1,76; 0,05] \times 10^9$ /л ($z=-2,154$, $p=0,031$ по критерию Вилкоксона). Концентрация лимфоцитов в крови пациентов, получавших и не получавших дезоксирибонуклеат натрия, не имела отличий ни до начала лечения, ни после его окончания.

Доля больных, у которых до начала лечения была выявлена абсолютная лимфоцитопения (снижение концентрации лимфоцитов менее $1,2 \times 10^9$ /л), оказалась достаточно высокой и составила 23,8% (95% ДИ: 10,6 – 45,1%) в группе 1, а в группе 2 практически в 3 раза выше 61,1% (95% ДИ: 38,6 – 79,7%). Более низкая частота встречаемости в первой группе по сравнению со второй оказалась достоверной: χ^2 Пирсона=5,574, $df=1$, $p=0,018$. После лечения лимфоцитопения была выявлена у всех больных, включенных в исследование ($p=4,77E-07$ по критерию Мак-Нимара).

Исследованные показатели клинического анализа мочи у пациентов не имели существенных различий в динамике лечения, а также различий между группами.

Лучевая нагрузка – разовая очаговая доза была выше в группе сравнения в составе схемы своего лечения, и составила 3,65 [2,3; 5,0] Гр, по сравнению с основной группой – 2,3 [2,3; 2,3] Гр. Разница разовой очаговой дозы в группах сравнения не достигла уровня статистической значимости ($U=190$, $z=-1,095$, $p=0,274$).

Суммарная очаговая доза (СОД), фактически полученная при лечении пациентами, также отличалась у больных в исследовании: в группе 1, она оказалась в среднем 1,5 раза выше, чем в группе 2. Медиана СОД в группе 1 составила 45 [44; 46] Гр, а в группе 2 – 30 [30; 41] Гр ($U=65,5$, $z=-4,072$, $p=0,00005$). 25,0% (95%ДИ: 11,2 – 46,9%) больных группы 2 не получили целевую СОД по ряду причин, в частности, из-за плохой переносимости лечения и ухудшения показателей витальных функций, а также отказа и неявки на очередной сеанс в связи с личными убеждениями. В группе 1 все пациенты получили целевую дозу или дозы выше целевой (13,0 (95% ДИ: 4,5 – 32,1%). Различия оказались достоверны ($p=0,016$ по точному критерию Фишера).

В биопсийном материале шейки матки до проводимого лечения у пациентов групп 1 и 2 выявлялись клетки с различной степенью иммунопозитивности к *TLR9*. Относительное содержание клеток с высокой экспрессией *TLR9* было невелико и имело не равномерное распределение по ткани.

Исходное содержание *TLR-9+* клеток в строме опухоли пациентов в группах 1 и 2 было сопоставимо ($U=439,5$, $z=-0,293$, $p=0,770$). Так же различия между группами сравнения оказались статистически незначимыми на первой биопсии ($U=210$, $z=-0,406$, $p=0,685$) и на второй биопсии ($U=59$, $z=-0,723$, $p=0,470$).

Лучевая терапия больных раком шейки матки приводила в обеих группах исследования к возрастанию экспрессии *TLR9* в цитоплазме клеток стромы опухоли (табл. 1). В то же время, можно обратить внимание, что у пациентов группы 1 к моменту третьей биопсии, отмечалось более высокий уровень экспрессии *TLR9* в биопсийном материале (табл. 1). Также, отмечалось визуальное увеличение клеток с высокой иммунопозитивностью к *TLR9* не только перитуморально, но и их более частую интратуморальную локализацию в группе 1 после проведенного лечения.

Таблица 1

Сравнительные показатели экспрессии *TLR9* у пациентов в исследовании (у.е.)

Периоды наблюдения	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=23)
1 биопсия (до лечения)	3,3	3,1*
2 биопсия (1 биопсия после лечения)	4,8	4,3*
3 биопсия (2 биопсия после лечения)	5,2	4,1**

Примечания: * – $p<0,05$ по сравнению с данными группы 2; ** – $p<0,01$ по сравнению с данными группы 2; n – количество пациентов, у.е. – условные единицы экспрессии *TLR9*

Вывод. Таким образом, включение вещества дезоксирибонуклеата натрия в схемы химиолучевой терапии рака шейки матки обладает большим потенциалом для стимуляции возрастания экспрессии *TLR9* среди иммунокомпетентных представителей клеточного микроокружения, определяя эффекты повышенной чувствительности и торможения развития опухолевого процесса.

Литература

1. Бойко А.В., Демидова Л.В., Дубовецкая О.Б., Дунаева Е.А., Мельникова В.Ю., Ерастова Е.И., Коробкова А.Ю. Сопроводительная терапия при лучевом лечении рака женских половых органов. Материалы I Всероссийского конгресса РАТРО «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития» (27–28 апреля 2017 года, Сочи). Москва: КВАЗАР, 2017. 27 с.
2. Коротких Н.В., Мошуров И.П., Климович А.А., Атякшин Д.А. Влияние агонистов Toll-like ресептор 9 на экспрессию опухоли иммунных контрольных точек PD1 и PDL-L1 при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки. III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению, 31 мая – 2 июня 2018 года, г. Москва. Москва, 2018. С. 49.
3. Филатов О.Ю., Назаров В.А. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии // Патогенез. 2020. № 18 (4). С. 4–15. DOI: 10.25557/2310-0435.2020.04.4-15.

4. Хабаров С.В. Оппортунистический скрининг заболеваний шейки матки в условиях акушерско-гинекологического приема. III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению»: тезисы, 31 мая – 2 июня 2018 г. // Research'n Practical Medicine Journal. Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5, Спецвыпуск 1. С. 87–88.
5. Daqing Wang, Wayne Jiang, Fugang Zhu, Xianzhi Mao, Sudhir Agrawal Modulation of the tumor microenvironment by intratumoral administration of IMO-2125, a novel TLR9 agonist, for cancer immunotherapy Int // J Oncol. 2018. №53(3). P. 1193–1203. DOI: 10.3892/ijo.2018.4456.
6. Fujii T., Naing A., Rolfo C., Hajjar, J. Biomarkers of response to immune checkpoint blockade in cancer treatment // Crit Rev OncolHematol. 2018. № 130. P. 108–120. DOI: 10.1016 / j.critrevonc.2018.07.010
7. Martínez-Campos C., Burguete-García A.I., Madrid-Marina V. Role of TLR9 in Oncogenic Virus-Produced Cancer. Viral Immunol. 2017. Vol.30, № 2. P. 98–105. DOI: 10.1089 / vim.2016.0103.
8. Nimrah Akram, Muhammad Imran, Mamoona Noreen, Fayyaz Ahmed, Muhammad Atif, Zareen Fatima, Ahmed Bilal Waqar Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans // Viral Immunol. 2017. №30(1). P. 20–27. DOI: 10.1089/vim.2016.0109.

References

1. Bojko AV, Demidova LV, Duboveczkaya OB, Dunaeva EA, Mel'nikova VYu, Erastova EI, Korobkova AYu. Soprovoditel'naya terapiya pri luchevom lechenii raka zhenskix polovy'x organov [Accompanying therapy in the radiation treatment of cancer of the female genital organs]. Materialy` I Vserossijskogo kongressa RATRO «Novy'e texnologii v luchevoj terapii i yadernoj medicine. Perspektivy` razvitiya» (27–28 aprelya 2017 goda, Sochi). Moscow: KVAZAR; 2017. Russian.
2. Korotkix NV, Moshurov IP, Klimovich AA, Atyakshin DA. Vliyanie agonistov Toll-like receptor 9 na e'kspressiyu opuxol'yu immunny'x kontrol'ny'x toчек PD1 i PDL-L1 pri luchevoj terapii ploskokletochnogo raka shejki matki [Effect of Toll-like receptor 9 agonists on tumor expression of immune control points P1 and PD-L1 during radiation therapy of squamous cell carcinoma of the cervix]. III Nacional'ny'j kongress «Onkologiya reproduktivny'x organov: ot profilaktiki i rannego vy'yavleniya k e'ffektivnomu lecheniyu, 31 maya – 2 iyunya 2018 goda, g. Moskva. Moscow; 2018. Russian.
3. Filatov OYu, Kashaeva OV, Bugrimov DYU, Klimovich AA. Morfofiziologicheskie principy` immunologicheskogo dejstviya DNK e`ukariot [Morphophysiological principles of the immunological action of eukaryotic DNA]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2013;7 (16):47-52. Russian.
4. Khabarov SV. Opportunisticheskij skringing zabolevanij shejki matki v usloviyah akushersko-ginekologicheskogo priema [Opportunistic screening of cervical diseases in the conditions of obstetric and gynecological admission]. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(S1):87-8. Russian.
5. Daqing Wang, Wayne Jiang, Fugang Zhu, Xianzhi Mao, Sudhir Agrawal Modulation of the tumor microenvironment by intratumoral administration of IMO-2125, a novel TLR9 agonist, for cancer immunotherapy Int J Oncol. 2018;53(3):1193-203. DOI: 10.3892/ijo.2018.4456.
6. Fujii T, Naing A, Rolfo C, Hajjar J. Biomarkers of response to immune checkpoint blockade in cancer treatment. Crit Rev OncolHematol 2018;130:108-20.
7. Martínez-Campos C, Burguete-García AI, Madrid-Marina V. Role of TLR9 in Oncogenic Virus-Produced Cancer. Viral Immunol. 2017;30(2):98-105.
8. Nimrah Akram, Muhammad Imran, Mamoona Noreen, Fayyaz Ahmed, Muhammad Atif, Zareen Fatima, Ahmed Bilal Waqar Oncogenic Role of Tumor Viruses in Humans. Viral Immunol. 2017;30(1):20-7. DOI: 10.1089/vim.2016.0109.

Библиографическая ссылка:

Бугримов Д.Ю., Филин А.А., Лидохова О.В., Климович А.А. Патоморфофизиологические и клинические особенности модификации радиорезистентности в терапии опухолей шейки матки // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-4.pdf> (дата обращения: 22.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-4*

Bibliographic reference:

Bugrimov DYU, Filin AA, Lidokhova OV, Klimovich AA. Patomorfofiziologicheskie i klinicheskie osobennosti modifikacii radiorezistentnosti v terapii opuholej shejki matki [Pathomorphophysiological and clinical features of radio resistance modification in therapy of cervical tumors]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 22];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ВОЗМОЖНОСТИ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕДКИХ ВИДОВ ПЕРФОРАЦИЙ ПОЛЫХ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Д.М. КОПАЛИАНИ^{*,**}, Д.А. БЛАГОВЕСТНОВ^{*,**}, П.А. ЯРЦЕВ^{*,**,*}, В.Т. САМСОНОВ^{**},
В.Г. АРУТЮНОВА^{**}, Д.С. СКУКИН^{**}

^{*}ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1с1, г. Москва, 123242, Россия

^{**}ГБУЗ "НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ",

Большая Сухаревская площадь, д. 3, стр. 21, г. Москва, 107045, Россия

^{***}Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава
России, ул. Стасова, д. 8А, г. Пенза, 440066, Россия, e-mail: woody_del@bk.ru

Аннотация. Актуальность. Перфорация полого органа – актуальная проблема в экстренной абдоминальной хирургии. Перфорации гастродуоденальных язв, дивертикулов ободочной кишки занимают ведущее место среди всех перфораций органов желудочно-кишечного тракта неопухолового генеза. В России и за рубежом отсутствуют большие исследования, посвящённые диагностике и лечению редких форм перфораций. Имеются единичные работы, основанные на небольших количествах наблюдений. **Цель исследования** – улучшение результатов хирургического лечения пациентов с редкими формами перфораций полых органов ЖКТ, путем разработки и внедрения стандартизированного лечебно-диагностического алгоритма с использованием видеолaparоскопического метода. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы результаты лечения 70 пациентов, находившихся с 2008 по 2020 годы в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с редкими формами перфораций полых органов желудочно-кишечного тракта. В исследование были включены пациенты с острыми перфорациями тонкой кишки (28,5%), перфорации инородным телом (25,7%), перфорации дивертикула Меккеля (20%), острая перфорация язв толстой кишки (18,5%), перфорация дивертикулов тонкой кишки (7,14%). Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 38 пациентов, которым выполнялись различные оперативные вмешательства в период с 2008 по 2015 годы. Во вторую группу вошли 32 пациента, которым выполнялись оперативные вмешательства после стандартизации и внедрения лечебно-диагностического алгоритма в период с 2016 по 2020 годы, где был использован разработанный в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского лечебно-диагностический алгоритм, включающий оценку уровня локализации перфоративного отверстия, диаметр перфорации и величину инфильтративного вала, степень распространенности процесса. **Результаты и их обсуждение.** До внедрения разработанного алгоритма только в 8 случаях (21%) оперативное вмешательство выполнялось лапароскопически. В 30 случаях была выполнена лапаротомия с последующим выполнением открытого оперативного пособия (79%). После внедрения внедрения разработанного алгоритма количество лапароскопических операций выросло более чем в 2 раза – по 16 случаев (50%) лапароскопических и «открытых» вмешательств. **Заключение.** Использование разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволило дифференцированно подойти к использованию лапароскопии, уменьшить частоту ближайших и отдаленных осложнений, улучшить результаты лечения пациентов с редкими видами перфораций полых органов желудочно-кишечного тракта и ускорить социально-трудовую реабилитацию.

Ключевые слова: перфорация полого органа, инородное тело, дивертикулы, язвы тонкой кишки, видеолaparоскопия.

POSSIBILITIES OF VIDEOLAPAROSCOPY IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF RARE CASES OF THE HOLLOW ORGANS PERFORATION OF GASTROINTEL TRACT

D.M. KOPALIANI^{*,**}, D.A. BLAGOVESTNOV^{*,**}, P.A. YARTSEV^{*,**,*}, V.T. SAMSONOV^{**},
V.G. ARUTYUNOVA^{**}, D.S. SKUKIN^{**}

^{*}Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Barricadnaya Str., 2/1s1, Moscow, 123242, Russia

^{**}N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department,
Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, p. 21, Moscow, 107045, Russia

^{***}Penza Institute for Advanced Training of Doctors - a branch of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Stasov Str., 8A, Penza, 440066, Russia, e-mail: woody_del@bk.ru

Abstract. Relevance. Hollow organ perforation is an urgent problem in emergency abdominal surgery. Perforation of gastroduodenal ulcers, colon diverticula occupy a leading place among all perforations of the gastrointestinal tract of non-neoplastic genesis. In Russia and abroad, there are no large studies devoted to the diag-

nosis and treatment of rare forms of perforation. There are isolated works based on small numbers of observations. **Purpose of the study** is to improve the results of surgical treatment of patients with rare forms of the hollow organs perforation of the gastrointestinal tract through the development and implementation of a standardized diagnostic and treatment algorithm using the video-laparoscopic method. **Materials and research methods.** There were 70 patients with rare forms of perforation of the hollow organs of the gastrointestinal tract. They received the treatment in the N.I. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine from 2008 to 2020. The study included patients with acute perforations of the small intestine (28.5%), perforation by a foreign body (25.7%), perforation of Meckel's diverticulum (20%), acute perforation of ulcers of the colon (18.5%), perforation of small intestines (7.14%). All patients were divided into 2 groups: the first group included 38 patients who underwent various surgical interventions in the period from 2008 to 2015. The second group included 32 patients who underwent surgical interventions after standardization and implementation of a treatment and diagnostic algorithm in the period from 2016 to 2020, where the developed at the N.V. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, a medical and diagnostic algorithm, including an assessment of the level of localization of the perforated hole, the diameter of the perforation and the size of the infiltrative shaft, the extent of the process. **Results and its discussion.** Before the implementation of the developed algorithm, only in 8 cases (21%) surgical intervention was performed laparoscopically. In 30 cases, laparotomy was performed followed by open surgery (79%). After the introduction of the developed algorithm, the number of laparoscopic operations more than doubled - 16 cases (50%) of laparoscopic and "open" interventions. **Conclusion.** The use of the developed diagnostic and treatment algorithm allows to differentiate the use of laparoscopy, to reduce the incidence of immediate and distant complications, to improve the results of treatment of patients with rare types of perforation of the hollow organs of the gastrointestinal tract, and to accelerate social and labor rehabilitation.

Keywords: perforation of a hollow organ, foreign body, diverticula, ulcers of the small intestine, video laparoscopy.

Актуальность темы исследования. Перфорация полого органа по данным литературы составляет от 0,37% до 2,3% случаев в структуре острой хирургической патологии органов брюшной полости. В отечественной и зарубежной литературе описывается высокий уровень смертности при перфорациях кишечника варьирующий от 3 до 34% [7, 8, 13].

В литературе большинство исследований посвящены перфорациям гастродуоденальных язв [5, 7, 13], при этом по более редким видам перфораций на сегодняшний день имеется намного меньше данных. Имеются немногочисленные работы по перфорациям при дивертикулах различных отделов ЖКТ, повреждению стенки кишки инородным телом, перфорациям на фоне приема НПВС и хронических воспалительных заболеваний кишечника [11, 13, 15]. Это, вероятнее всего, объясняется небольшой распространённостью других видов перфораций в структуре заболеваний, однако диагностика редких типов перфорации представляет определённые сложности в повседневной практике, особенно в условиях экстренной хирургии. Несмотря на относительно небольшую встречаемость, данная патология нередко сопровождается развитием угрожающих жизни осложнений, требующих экстренного оперативного вмешательства [1, 3, 4, 6, 14, 15]. Возможности видеолaparоскопии на предмет установления локализации перфорации и разрешения возникшего состояния у пациентов, которым выставлены показания к хирургическому лечению, в настоящее время широко обсуждаются на страницах печати [3, 9, 10, 12, 15], однако практические рекомендации по стандартизации использования лапароскопического метода с учетом этиологии, уровня, сроков после развития перфорации полого органа и тяжести коморбидного фона в настоящее время фактически отсутствуют.

Цель исследования – оптимизация техники видеолaparоскопического пособия, разработка лечебно-диагностического алгоритма у больных с подозрением на перфорацию органов желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты лечения 70 пациентов, находившихся с 2008 по 2020 годы в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с редкими формами перфораций полых органов ЖКТ.

В исследование были включены пациенты с острыми перфорациями тонкой кишки (28,5%), перфорации инородным телом (25,7%), перфорации дивертикула Меккеля (20%), острая перфорация язв толстой кишки (18,5%), перфорация дивертикулов тонкой кишки (7,14%).

Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 38 пациентов, которым выполнялись различные оперативные вмешательства в период с 2008 по 2015 годы (группа сравнения – 21 (55,3%) мужчин, 17 (44,7%) женщин. Средний возраст составил 51,2±17,2 лет). Во вторую группу вошли 32 пациента, которым выполнялись оперативные вмешательства после стандартизации и внедрения лечебно-диагностического алгоритма в период с 2016 по 2020 годы (основная группа – 19 (59,3%) мужчин, 13 (40,6%) женщин. Средний возраст составил 54,4±20,25 лет).

Группы являлись однородными и сопоставимыми по полу и возрасту ($\chi^2=1,756$; p -value=0,462), сопутствующей патологии ($\chi^2=3,13$, $p=0,926$), ранее перенесенным оперативным вмешательствам. Учитывая

незначительные различия по срокам от начала заболевания до госпитализации ($p=0.321$) и операции, группы также являются сопоставимы ($p=0.3341$).

Всем пациентам с подозрением на перфорацию полого органа под эндотрахеальным наркозом выполнялась диагностическая видеолапароскопия, по результатам которой принимали решение о целесообразности продолжения лапароскопического вмешательства.

В первой группе, после ретроспективного анализа историй болезни установлено, что при выявлении перфорации выбор дальнейшего оперативного пособия осуществлялся на основании оценки степени распространенности процесса, уровня техники оперирующего хирурга, владением тем или иным оперативным пособием. Оперативные вмешательства проводились как из лапароскопического доступа, так и «открыто».

Во второй группе был использован разработанный в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского лечебно-диагностический алгоритм, включающий оценку уровня локализации перфоративного отверстия, диаметр перфорации и величину инфильтративного вала, степень распространенности процесса. За основу классификации при редких видах перфораций в нашем исследовании была взята классификация перфораций язв желудка и двенадцатиперстной кишки [2], представленная в табл. 1

Таблица 1

Классификация перфораций гастродуоденальных язв [2]

Диаметр перфоративного отверстия (мм)	Степень
≤ 2 мм	I
> 2 мм и ≤ 5 мм	II
> 5 мм и ≤ 10 мм	III
> 10 мм	IV
Ширина воспалительного инфильтрата (мм)	
≤ 5мм	A
> 5 мм и ≤ 10 мм	B
> 10 мм	C

Для измерения перфоративного отверстия и инфильтративного вала использовали линейку, которую вводили в брюшную полость через 10 мм троакар при помощи адаптера. В зависимости от диаметра перфорации и воспалительного инфильтрата, использовались различные методы ушивания (рис. а-в): при перфорации класса IA, IB или IIA ушивание проводилось одним «Z»-образным швом.

При перфорации класса IC или IIB ушивание выполняли отдельными однорядными узловыми швами.

При перфорации класса IIIA или IIIB ушивание выполняли отдельными двухрядными швами [2].

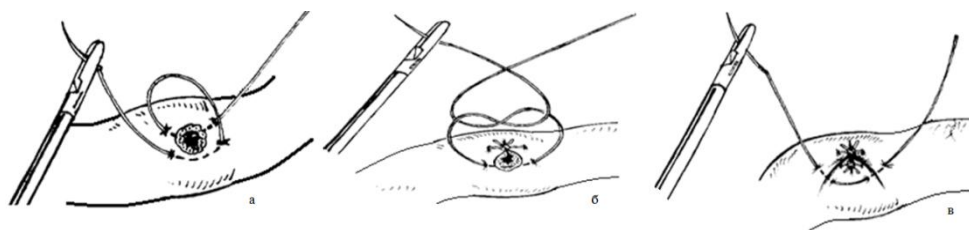


Рис. Ушивание перфоративного отверстия: а – «Z»-образным швом; б – однорядным швом; в – 2-х рядным швом

Для формирования первого ряда использовали рассасывающуюся крученую нить диаметром 2-0 или 3-0 на атравматичной игле 20-25 мм, для второго ряда – не рассасывающуюся крученую нить условным диаметром 2-0 или 3-0 на атравматичной игле 20-25 мм [2].

При перфорации класса IC, IIIC, IVA, IVB, IVC, а также при множественных перфорациях и множественных дивертикулах осуществлялся переход на «открытый» доступ.

Перфорации, размером менее 5 мм, с воспалительным инфильтратом менее 10 мм являлись абсолютным показанием к лапароскопическому ушиванию. Противопоказаниями к лечебному видеолапароскопическому вмешательству являлись: распространенный перитонит с выраженной дилатацией тонкой кишки, требующей назоинтестинальной интубации, диаметр перфоративного отверстия более 10 мм, или

наличие воспалительного инфильтрата шириной более 10 мм, спаечная болезнь брюшины *PAI* (*peritoneal adhesion index*) 15 баллов и более.

В табл. 2 представлены виды оперативных вмешательств, проведенных в двух группах.

Таблица 2

Виды проведенных оперативных вмешательств в исследуемых группах

Тип вмешательства	Группа сравнения (абс., %)	Основная группа (абс., %)
Лапаротомия с резекцией тонкой кишки	3 (7,89%)	2 (6,25%)
Лапаротомия, резекция дивертикула Меккеля	4 (10,5%)	-
Лапароскопическая (ВЛС) резекция дивертикула Меккеля	1 (2,63%)	-
ВЛС-ассистированная резекция дивертикула Меккеля	3 (7,89%)	-
ВЛС резекция дивертикула Меккеля (сшивающим аппаратом)	2 (5,26%)	4 (12,52%)
Лапаротомия, ушивание перфорации толстой кишки	9 (23,68%)	4 (12,52%)
Лапаротомия, резекция тонкой кишки, формирование энтеро-энтро анастомоза	6 (15,78%)	5 (15,62%)
Лапаротомия, ушивание перфорации тонкой кишки	3 (7,89%)	2 (6,25%)
Лапароскопическое ушивание перфорации тонкой кишки	-	5 (15,62%)
Лапаротомия, удаление инородного тела, ушивание перфорации	5 (13,15%)	3 (9,37%)
ВЛС удаление инородного тела, ушивание перфорации	2 (5,26%)	7 (21,87%)

Результаты и их обсуждение. В первой группе было выявлено следующее: при диагностической видеолaparоскопии с целью определения дальнейшей тактики и выбора оперативного пособия руководствовались степенью распространенности воспалительного процесса, а самое главное – опытом оперирующего хирурга.

По результатам ретроспективного анализа установлено, что только в 8 случаях (21%) оперативное вмешательство выполнялось лапароскопически. В 30 случаях была выполнена лапаротомия с последующим выполнением открытого оперативного пособия (79%).

Во второй группе, где при лечении использовался разработанный лечебно-диагностический алгоритм, количество лапароскопических операций выросло более чем в 2 раза – по 16 случаев (50%) лапароскопических и «открытых» вмешательств.

В группе сравнения имели место 2 случая интраоперационных осложнений при попытке ушивания перфоративного отверстия диаметром более 10 мм и воспалительным валом от 8 до 12 мм. Эти случаи связаны с превышением показаний к лапароскопическому пособию, неудачным выбором способа ушивания. Оперативное вмешательство было продолжено «открытым» доступом. В 1 случае выполнено ушивание, в другом – иссечение перфоративного отверстия, ушивание стенки кишки.

В проведенном исследовании одним из критериев оценки влияния предложенного алгоритма на течение раннего послеоперационного был болевой синдром, который во многом определяет степень удовлетворенности пациента лечением. Больные исследуемой группы отмечали существенно меньшую интенсивность боли в первые 5 суток в группе, где видеолaparоскопическое лечение было превалирующим ($p=0,014$).

Эффективность операции, как и удовлетворенность пациента, определяются, в том числе, частотой и характером осложнений. В основной группе на 3-и сутки после оперативного вмешательства у пациентов основной группы было отмечено 2 осложнения: 1 наблюдение (3,12%) нагноения послеоперационной раны и неокклюзионный тромбоз вен нижних конечностей развился в одном случае (I по *Clavien-Dindo*). В группе сравнения выявлено 2 случая (5,26%) внутрибольничной пневмонии (II по *Clavien-Dindo*) и 2 случая (5,26%) нагноения послеоперационной раны (I по *Clavien-Dindo*), а также 1 случай (2,63%) псевдомембранозного колита (II по *Clavien-Dindo*) и в 1 наблюдении (2,63%) – стойкий послеоперационный парез кишечника (II по *Clavien-Dindo*), разрешенный консервативно, но потребовавший использования парентерального питания. В группе сравнения относительно чаще наблюдались осложнения II типа по *Clavien-Dindo*. При этом своевременно начатые консервативные мероприятия позволили достигнуть разрешения возникших осложнений.

Для оценки эффективности применения лечебно-диагностического алгоритма и времени восстановления пациентов после операции отслеживали длительность послеоперационного пребывания. Срок послеоперационного пребывания в условиях стационара пациентов группы сравнения составил от 9 до 36 дней (в среднем $14,1 \pm 5,7$ сут.), в основной – от 4 до 14,5 дней (медиана 5,6 сут.) ($p=0,0014$).

В отдаленные сроки наблюдали 45 (64,3%) оперированных больных, из них 26 (81,25%) были из основной группы и 19 (50%) группы сравнения. Медиана наблюдения в группе исследования составила 35 месяцев (7-37 месяцев), в группе сравнения – 57 месяцев (20-58 месяцев).

Результаты проведенного исследования показали, что преимущественное использование лапароскопического доступа при редких формах перфораций полых органов ЖКТ влияют на итоговые показатели физического и психологического компонента здоровья $PH_{sum}=73,2$ (60,4; 83) и $MH_{sum}=69,1$ (59,4; 75,1) в основной группе, отличаясь от данных пациентов группы сравнения ($PH_{sum}=63,1$ (54,1; 70) и $MH_{sum}=61,5$ (56; 67,1), различия между группами статистически достоверны ($p = 0,021$). В отдаленном периоде (от 6 мес до 5 лет) эффективность разработанной методики хирургического лечения этой группы больных выражалась в улучшении показателей качества жизни и сокращением уровня отдаленных не-удовлетворительных исходов, связанных с развитием спаечной болезни брюшной полости и хронического болевого синдрома в области послеоперационного лапаротомного рубца.

Подводя итог, нами была выявлена статистически достоверная ($p=0,017$) разница в отдаленных результатах, что свидетельствует об эффективности предложенного комплекса лечебно-диагностических мероприятий. Улучшение качества жизни у больных этой группы позволило вернуться большинству пациентов к активному образу жизни, сохранить трудоспособность и ускорить послеоперационную реабилитацию.

Заключение. В большинстве случаев редкие типы перфораций полых органов желудочно-кишечного тракта отличаются скудной клинической симптоматикой, что создаёт значительные трудности в диагностике в условиях ургентной хирургии и сопровождаются развитием угрожающих жизни осложнений, требующих экстренного оперативного лечения. Чаще всего пациенты попадают в стационар с другими различными диагнозами (острый аппендицит, перфоративная язва и т. д.), что определяет необходимость использования видеолапароскопии в диагностическом алгоритме у пациентов с редкими видами перфораций полых органов для исключения диагностических ошибок. Кроме того, применение видеолапароскопии позволяет не только установить правильный диагноз, но и своевременно оказать лечебное пособие, оценить возможность проведения оперативного вмешательства с минимальной операционной травмой. Применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма с использованием видеолапароскопии позволяет перейти от этапа диагностической манипуляции в лечебное пособие, при этом минимальный доступ позволяет не только улучшить косметический результат операции, а также ускорить реабилитацию пациентов.

Выводы. Использование разработанного лечебно-диагностического алгоритма позволило дифференцированно подойти к использованию лапароскопии в зависимости от уровня локализации перфоративного отверстия, диаметра перфорации и величины инфильтративного вала, степени распространенности процесса. Применение разработанного алгоритма позволяет уменьшить частоту ближайших и отдаленных осложнений, улучшить результаты лечения пациентов с редкими видами перфораций полых органов желудочно-кишечного тракта и ускорить социально-трудовую реабилитацию.

Литература

1. Здитовецкий Д.Э., Белобородов А.А., Данилина Е.П., Борисов Р.Н., Тяпкин С.И. Дивертикулярная болезнь тонкой кишки с перфорацией и развитием распространенного гнойного перитонита // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 6. С. 76–78.
2. Кирсанов И.И. Видеолапароскопия в диагностике и лечении пациентов с перфоративными язвами 12-перстной кишки и желудка: дисс. ... к.м.н. Москва, 2011. 106 с.
3. Копалиани Д.М., Благовестнов Д.А., Ярцев П.А., Самсонов В.Т. Роль видеолапароскопии в диагностике и выборе лечебной тактики при перфорации кишечника инородным телом (четыре клинических наблюдения) // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2019. № 3. С. 18–25.
4. Платицын И.В., Кондратьев А.В., Панин А.В., Шубаркина Е.М., Маслов А.Л. Перфорация дивертикула тощей кишки: роль КТ-исследования // Медицинская визуализация. 2019. №3. С. 66–76.
5. Самсонов В.Т., Ермолов А.С., Ярцев П.А., Гуляев А.А., Левитский В.Д., Кирсанов И.И. Видеолапароскопия при перфоративных гастродуоденальных язвах // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 10. С. 23–26.
6. Халидов О.Х., Фомин В.С., Гудков А.Н., Бородин А.С., Гудков Д.А. Случай из практики: перфорация тонкой кишки инородным телом, имитирующая острый панкреатит // Московский хирургический журнал. 2018. №1. С. 23–27.
7. Ярцев П.А., Кирсанов И.И., Тетерин Ю.С., Дмитриев И.В., Лебедев А.Г., Казакова В.В. Эндоскопическое лечение гастродуоденальных перфораций // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. №4. С. 61–64.
8. Chia D.K., Wijaya R., Wong A., Tan S.M. Laparoscopic management of complicated foreign body ingestion: a case series // Int Surg. 2015. №100(5). P. 849–853. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00238.1.
9. Gulmez M., Yildiz M.K., Odabasi H.M., Abuoglu H.H., Ilhan O., Kaytaz K. Perforated duodenal diverticulum: A case report // North Clin Istanb. 2015. №12(2). P. 143–145. DOI: 10.14744/nci.2016.50469.
10. Kassir R., Boueil-Bourlier A., Baccot S., Abboud K., Dubois J., Petcu C.A., Boutet C., Chevalier U., Montveneur M., Cano M.I., Ferreira R., Debs T., Tiffet O. Jejuno-ileal diverticulitis: Etiopathogenicity, diagnosis and management // Int J Surg Case Rep. 2015. №10. P. 151–153. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.03.044.
11. Kothari K., Friedman B., Grimaldi G.M. Nontraumatic large bowel perforation: spectrum of etiologies and CT findings // Abdom Radiol. 2017. №42 P. 2597–2608.

12. Lim D.R., Kuk J.C., Kim T., Shin E.J. Surgery for intra-abdominal abscess due to intestinal perforation caused by toothpick ingestion: Two case reports // *Medicine (Baltimore)*. 2019. №98(36). P. e17032. DOI: 10.1097/MD.00000000000017032.

13. Shin D., Rahimi H., Haroon S., Merritt A., Vemula A., Noronha A., Lebedis C.A. Imaging of Gastrointestinal Tract Perforation // *Radiol Clin North Am*. 2020. №58(1). P. 19–44. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.08.004

14. Singal R., Gupta S., Airon A. Giant and multiple jejunal diverticula presenting as peritonitis a significant challenging disorder // *J Med Life*. 2012. №5(3). P. 308–310.

15. Steinbach C., Stockmann M., Jara M. Accidentally ingested toothpicks causing severe gastrointestinal injury: a practical guideline for diagnosis and therapy based on 136 case reports // *World J Surg*. 2014. №38. P. 371–377.

References

1. Zdzitoveckij DJe, Beloborodov AA, Danilina EP, Borisov RN, Tjapkin SI. Divertikuljarnaja bolezn' tonkoj kishki s perforacijej i razvitiem rasprostranennogo gnojnogo peritonita [Diverticular disease of the small intestine with perforation and the development of widespread purulent peritonitis]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2013;6:76-8. Russian.

2. Kirsanov II. Videolaparoskopija v diagnostike i lechenii pacientov s perforativnymi jazvami 12-perstnoj kishki i zheludka [Videolaparoscopy in the diagnosis and treatment of patients with perforative ulcers of the duodenum and stomach] [dissertation]. Moscow; 2011. Russian.

3. Kopaliani DM, Blagovestnov DA, Jarcev PA, Samsonov VT. Rol' videolaparoskopii v diagnostike i vybore lechebnoj taktiki pri perforacii kishechnika inorodnym telom (chetyre klinicheskih nabljudenija) [The role of videolaparoscopy in the diagnosis and choice of therapeutic tactics for intestinal perforation by a foreign body (four clinical observations)]. *Vestnik hirurgicheskij gastrojenterologii*. 2019;3:18-25. Russian.

4. Platicyn IV, Kondrat'ev AV, Panin AV, Shubarkina EM, Maslov AL. Perforacija divertikula toshhej kishki: rol' KT-issledovanija [Perforation of the jejunum verticula: the role of CT research]. *Medicinskaja vizualizacija*. 2019;3:66-76. Russian.

5. Samsonov VT, Ermolov AS, Jarcev PA, Guljaev AA, Levitskij VD, Kirsanov II. Videolaparoskopija pri perforativnyh gastroduodenal'nyh jazvah [Videolaparoscopy in perforated gastroduodenal ulcers]. *Hirurgija. Zhurnal im. NI. Pirogova*. 2018;10:23-6. Russian.

6. Halidov OH, Fomin VS, Gudkov AN, Borodin AS, Gudkov DA. Sluchaj iz praktiki: perforacija tonkoj kishki inorodnym telom, imitirujushhaja ostryj pankreatit [Case from practice: perforation of the small intestine by a foreign body imitating acute pancreatitis]. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal*. 2018;1:23-7. Russian.

7. Jarcev PA, Kirsanov II, Teterin JuS, Dmitriev IV, Lebedev AG, Kazakova VV. Jendo-skopicheskoe lechenie gastroduodenal'nyh perforacij [Endoscopic treatment of gastroduodenal perforations]. *Hirurgija. Zhurnal im. NI. Pirogova*. 2020;4:61-4. Russian.

8. Chia DK, Wijaya R, Wong A, Tan SM. Laparoscopic management of complicated foreign body ingestion: a case series. *Int Surg*. 2015;100(5):849-53. DOI: 10.9738/INTSURG-D-14-00238.1.

9. Gulmez M, Yildiz MK, Odabasi HM, Abuoglu HH, Ilhan O, Kaytaz K. Perforated duodenal diverticulum: A case report. *North Clin Istanb*. 2015;12(2):143-5. DOI: 10.14744/nci.2016.50469.

10. Kassir R, Boueil-Bourlier A, Baccot S, Abboud K, Dubois J, Petcu CA, Boutet C, Chevalier U, Montvener M, Cano MI, Ferreira R, Debs T, Tiffet O. Jejuno-ileal diverticulitis: Etiopathogenicity, diagnosis and management. *Int J Surg Case Rep*. 2015;10:151-3. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.03.044.

11. Kothari K, Friedman B, Grimaldi GM. Nontraumatic large bowel perforation: spectrum of etiologies and CT findings. *Abdom Radiol*. 2017;42:2597-608.

12. Lim DR, Kuk JC, Kim T, Shin EJ. Surgery for intra-abdominal abscess due to intestinal perforation caused by toothpick ingestion: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(36):e17032.

13. Shin D, Rahimi H, Haroon S, Merritt A, Vemula A, Noronha A, Lebedis CA. Imaging of Gastrointestinal Tract Perforation. *Radiol Clin North Am*. 2020;58(1):19-44. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.08.004

14. Singal R, Gupta S, Airon A. Giant and multiple jejunal diverticula presenting as peritonitis a significant challenging disorder. *J Med Life*. 2012;5(3):308-10.

15. Steinbach C, Stockmann M, Jara M. Accidentally ingested toothpicks causing severe gastrointestinal injury: a practical guideline for diagnosis and therapy based on 136 case report. *World J Surg*. 2014;38:371-7.

Библиографическая ссылка:

Копалиани Д.М., Благовестнов Д.А., Ярцев П.А., Самсонов В.Т., Арутюнова В.Г., Скукин Д.С. Возможности видеолaparoskopии в диагностике и лечении редких видов перфораций полых органов желудочно-кишечного тракта // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021. №6. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-5.pdf> (дата обращения: 24.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-5*

Bibliographic reference:

Kopaliani DM, Blagovestnov DA, Yartsev PA, Samsonov VT, Arutyunova VG, Skukin DS. Vozmozhnosti videolaparoskopii v diagnostike i lechenii redkih vidov perforacij polyh organov zheludochno-kishechnogo trakta [Possibilities of videolaparoscopy in diagnostics and treatment of rare cases of the hollow organs perforation of gastrointestinal tract]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Nov 24];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

СЛУЧАЙ ГРИППОПОДОБНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОГО ЛЁГочНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ
НА ФОНЕ ПРИЁМА РИФАМПИЦИНА
(случай из практики)

А.Г. НАУМОВ, А.С. ШПРЫКОВ, Э.Р. КРЮКОВ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, БОКС-470, г. Нижний Новгород, 603950, Россия,
e-mail: rector@pimunn.ru*

Аннотация. В практической работе врача-фтизиатра ежедневно используется большой спектр антимикробных препаратов, направленных на элиминацию специфического возбудителя. Из-за организационных и ряда других причин, в том числе из-за отсутствия во многих противотуберкулёзных диспансерах штатных клинических фармакологов, работа которых неразрывно связана с осуществлением фармаконадзора, возникает ряд сложностей по своевременному выявлению и качественному купированию нежелательных побочных реакций. **Цель демонстрации** – продемонстрировать клиническую картину гриппоподобного синдрома на фоне приёма рифампицина у больного туберкулёзом лёгких, а также способы диагностики и методы купирования данного состояния. **Результаты и их обсуждение.** Благодаря своевременно принятым мерам (активный сбор жалоб, лабораторные исследования, коррекция лечения) со стороны медицинского персонала – все проявления гриппоподобного синдрома у больного были нивелированы без последующего развития жизнеугрожающих процессов. **Материалы и методы исследования.** В качестве материала исследования представлен клинический случай развития гриппоподобного синдрома на фоне приёма противотуберкулёзного препарата первого ряда рифампицина, входящего в II режим химиотерапии. Метод исследования – описательный. **Выводы.** Нами сделан вывод, что правильно собранные аллергологический и эпидемиологический анамнезы, осведомлённость врача об особенностях фармакодинамики и фармакокинетики часто используемых антимикобактериальных препаратов позволит предотвратить развитие и прогрессирование нежелательных побочных реакций, а также снизит риски прерывания курса противотуберкулёзной терапии.

Ключевые слова: рифампицин, гриппоподобный синдром, аллергия, туберкулёз.

A CASE OF FLU-LIKE SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
WHILE TAKING RIFAMPICIN
(case from practice)

A.G. NAUMOV, A.S. SHPRYKOV, E.R. KRYUKOV

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical
University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, BOX-470, 603950, Russia, e-mail: rector@pimunn.ru*

Abstract. In the practical work of a phthisiatrician, a wide range of antimicrobial drugs is used daily to eliminate a specific pathogen. Due to organizational and a number of other reasons, including the absence of full-time clinical pharmacologists in many anti-tuberculosis dispensaries, whose work is inextricably linked with the implementation of pharmacovigilance, a number of difficulties arise in the timely detection and high-quality relief of unwanted adverse reactions. **The research purpose** is to demonstrate the clinical picture of influenza-like syndrome while taking rifampicin in a patient with pulmonary tuberculosis, as well as diagnostic methods and methods of relieving this condition. **Results and its discussion.** The timely measures (active collection of complaints, laboratory tests, correction of treatment) by the medical staff, all manifestations of the flu-like syndrome in the patient were leveled without the subsequent development of life-threatening processes. **Materials and research methods.** As the material of the study, a clinical case of the development of flu-like syndrome is presented against the background of taking the first-line anti-tuberculosis drug rifampicin, which is included in the II chemotherapy regimen, which we observed in the Nizhny Novgorod regional clinical tuberculosis dispensary in the department for patients with respiratory tuberculosis. The research method is descriptive. **Conclusions.** We concluded that correctly collected allergological and epidemiological anamnesis, the doctor's knowledge of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of frequently used antimycobacterial drugs will prevent the development and progression of unwanted side reactions, and will also reduce the risks of interrupting the course of anti-tuberculosis therapy.

Keywords: rifampicin, flu-like syndrome, allergy, tuberculosis.

Введение. До сих пор туберкулёзная инфекция является окончательно нерешённой проблемой для большинства стран мира. На фоне снижения уровня заболеваемости и смертности от туберкулёза во многих государствах расчёт число случаев специфического процесса с лекарственной устойчивостью возбудителя и коморбидностью (ВИЧ-и\ТБ, ВГБ, ВГС) [10], возникают вспышки малоизученных инфекционных заболеваний (например, *SARS-CoV-2*), способные негативно повлиять на достижение Целей в области устойчивого развития [14].

Этиотропное лечение больных туберкулёзом является одним из главных компонентов комплексного подхода в элиминации *M.tuberculosis* (МБТ) из макроорганизма. Существующие режимы лечения позволяют добиться приемлемого уровня эффективности при соблюдении принципов химиотерапии, таких как длительность, контролируемость и непрерывность приёма всех назначенных пациенту противотуберкулёзных препаратов. Однако, продолжительность терапии туберкулёза, особенно при наличии лекарственной резистентности возбудителя, распространённости процесса, деструктивных изменений, сопутствующих заболеваний, низкой мотивированности к лечению, может превышать один год.

Учитывая рост полиморбидности у населения [5], «патологическую» доступность приобретения практически любого лекарственного препарата в аптечных сетях, возникает неблагоприятная тенденция к увеличению регистрации случаев *нежелательных побочных реакций* (НПР), особенно у впервые выявленных больных туберкулёзом недавно начавших приём противотуберкулёзных препаратов.

Нежелательные побочные реакции достоверно приводят к снижению эффективности химиотерапии туберкулёза [8], сопровождающейся отменой приёма одного или нескольких *противотуберкулёзных препаратов* (ПТП) и, как следствие, амплификацией лекарственной устойчивости микобактерии туберкулёза [2, 12], длительно сохраняющимся бактериовыделением [6, 8], ухудшением приверженности к лечению.

По данным Степановой Н.А. и др. [11] частота встречаемости лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне химиотерапии больных туберкулёзом достигает 67,7%. Частота развития НПР у больных, получающих терапию с использованием противотуберкулёзных препаратов первого ряда, составляет 5,1-67,8%, а при включении в режим полихимиотерапии препаратов резервного ряда частота развития НПР может приближаться к 92%.

НПР при приёме противотуберкулёзных препаратов регистрируются чаще у лиц пожилого возраста, женщин, при наличии признаков белково-энергетической недостаточности, синдрома системной воспалительной реакции (туберкулёзная интоксикация), хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, печёночная и почечная недостаточности), алкоголизма [3].

Согласно современной классификации [4] существует 4 типа НПР:

Тип *A* – предсказуемые НПР, имеющие связь с особенностями фармакологического действия лекарственного вещества или веществ, зависящие от дозы препарата.

Тип *B* – непредсказуемые НПР, не имеющие связь с особенностями фармакологического действия лекарственного вещества или веществ, независимые от дозы препарата.

Тип *C* – НПР, возникающие при продолжительном приёме лекарственного вещества или веществ, что может спровоцировать формирование синдрома отмены, лекарственной зависимости.

Тип *D* – НПР, возникающие при приёме лекарственного вещества или веществ, обладающих канцерогенными свойствами. Данный тип НПР крайне тяжело диагностируется.

Во фтизиатрической практике принято подразделять НПР на аллергические, токсические, токсико-аллергические и дисбактериоз [3], а также на устранимые и неустраиваемые [1]. Эксперты ВОЗ (2011) дифференцируют НПР, которые могут наблюдаться в клинике туберкулёза, на «большие» (требуется немедленное прекращение приёма ПТП) и «малые» (возможно использование патогенетического лечения без прекращения приёма ПТП).

Оценивание вероятности развития причинно-следственной связи «приём лекарственного препарата – развитие неблагоприятных побочных реакций» в практическом здравоохранении часто проводится с помощью шкалы Наранхо (*Naranjo*) (1981 г.) [13].

В мировой практике существуют методы объективизации тяжести проявлений НПР, основанные на использовании специальных Критериев токсичности лекарственных препаратов [3].

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Рифампицин является представителем противомикробной группы рифамицинов, которая относится к классу ансамицинов. На МБТ действует бактерицидно, подавляя ДНК-зависимую РНК-полимеразу.

При приёме рифампицина внутрь на фоне противотуберкулёзной терапии могут развиваться различные НПР. По данным Маслаускене Т.П. и Николаевой С.В. [7] к ним относятся: гепатотоксичность, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, тромбоцитопения, аллергические реакции и т.д. Считается, что рифампицин является индуктором частых иммуноаллергических осложнений – у больного может сформироваться псевдогриппозное состояние или гриппоподобный синдром (лихорадка, появление заложенности в носу, болей в суставах и пр.). Применение, при таком статусе, лекарственных средств, имеющих противовирусную активность, не улучшают клиническую картину. После

полного прекращения приёма рифампицина гриппоподобный синдром может самопроизвольно купироваться уже через несколько часов.

В качестве примера представлен клинический случай развития гриппоподобного синдрома на фоне приёма противотуберкулёзного препарата первого ряда рифампицина, входящего в II режим химиотерапии, который наблюдался нами в *Нижегородском областном клиническом противотуберкулёжном диспансере* (НОКПД) в *отделении для больных туберкулёзом органов дыхания* (ОдБТОД). На публикацию данных получено письменное информированное согласие пациента [9].

Клинический случай. Пациент Л., 51 год, с 23.07.2019 по 20.11.2019 находился в НОКПД в ОдБТОД по поводу активного специфического процесса.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент считает себя больным с середины мая 2019 года, когда стал отмечать появление кашля, слабости, недомогания и повышение температуры тела до 39°C. В *Центральную районную больницу* (ЦРБ) по месту жительства обратился 20.05.2019 с жалобами на прогрессирующую слабость, выраженную ночную потливость и повышение температуры тела до 40°C. На *обзорной рентгенограмме* (ОР) *органов грудной клетки* (ОГК) от 20.05.2019 в лёгочной ткани были выявлены очагово-инfiltrативные изменения в верхних долях обоих лёгких. Пациента госпитализировали в инфекционное отделение ЦРБ. В лечении более двух недель получал противовоспалительную терапию (антибиотики широкого спектра действия, антипиретики, короткий курс гормонов). После завершения курса терапии клиническая картина нормализовалась. ОР ОГК от 30.05.2019, 17.06.2019 в сравнении с 20.05.2019 – без динамики, изменения в лёгких сохраняются.

05.07.2019 пациенту была проведена *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) ОГК в условиях консультативного приёма в поликлинике НОКПД. При расшифровке результатов МСКТ было установлено, что полученная компьютерно-томографическая картина соответствует фокусным и очаговым теням в обоих лёгких, преимущественно в верхних долях, подозрение на туберкулёз.

10.07.2019 больной двукратно сдал ингаляционный материал на *микроскопию* (МСК) с окраской по Цилю-Нильсену, исследование с использованием *полимеразной цепной реакции в реальном времени* (ПЦР-РВ), посева на твёрдые (среда Левенштейна-Йенсена) и жидкие питательные среды (автоматизированная система *ВАСТЕС MGIT 960* с средой Миддлбрук) с целью микробиологической верификации предполагаемого диагноза. Результат МСК на кислотоустойчивые микобактерии оказался отрицательным. В тоже время, методом ПЦР-РВ в биологическом материале пациента была обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота МБТ с подтверждением устойчивости к изониазиду. Через некоторое время был получен отчёт с системы *ВАСТЕС MGIT 960* о идентификации роста МБТ и наличии дополнительной резистентности возбудителя к стрептомицину.

По результатам лабораторных и инструментальных методов исследований *Центральная врачебная контрольная комиссия* (ЦВКК) от 18.07.2019 (через два месяца от начала заболевания) установила больному диагноз в соответствии существующей классификацией, закреплённой в приказе Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г.: «А15.1. Инfiltrативный туберкулёз верхних долей обоих лёгких, фаза инfiltrации, МБТ (+), IA ГДУ, ПХР (H, S – устойчивость)».

Хотим обратить внимание на упоминание в диагнозе пациента *группы диспансерного учёта* (ГДУ) к которой он был приписан (IA). До наступления 2020 года врачи-фтизиатры использовали вышеупомянутое название диспансерных групп в своей практической работе. С 1 января 2020 года, согласно новому отраслевому приказу Минздрава России №127н от 13 марта 2019 г., в деятельность фтизиатрической службы были внедрены группы диспансерного наблюдения вместо ГДУ.

Больному, согласно решению ЦВКК от 18.07.2019, было начато лечение по II режиму химиотерапии, интенсивная фаза, в течение трёх месяцев (90 доз) пятью противотуберкулёзными препаратами в соответствии с Клиническими рекомендациями «Туберкулёз органов дыхания у взрослых» (2018) с учётом веса пациента и полиморбидности: рифампицин 450 мг, пипразинамид 1500 мг, этамбутол 1200 мг, левофлоксацин 750 мг, канамицин 750 мг.

19.07.2019 пациенту была выполнена диагностическая трахеобронхоскопия под местной анестезией лидокаином. Заключение врача-эндоскописта: «Хронический, распространённый, диффузный, деформирующий бронхит II степени интенсивности воспаления». К лечению добавлены ингаляции бронхолитической смеси на 15 дней. На электрокардиограмме от 24.07.2019 признаки синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 90 в минуту. Нормальная электрическая ось сердца. Изменения миокарда нижней стенки. Функция внешнего дыхания от 24.07.2019 – отмечены значительные нарушения лёгочной вентиляции по рестриктивно-обструктивному типу. На цифровой флюорограмме ОГК от 13.08.2019 – слева в нижнем поле фокус, прилегающий к междолевой щели, справа в среднем поле – единичные мелкие очаговые тени. Динамика от 17.06.2019 не определяется. Рентгенологически – инfiltrативный туберкулёз обоих лёгких в фазе инfiltrации. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от 23.08.2019 очаговой патологии не выявило.

26.08.2019 (спустя месяц от начала лечения) во время врачебного обхода больной стал предъявлять жалобы на появление сыпи, кожного зуда, суставной и головной (в области надбровных дуг) боли, посте-

пенное увеличение температуры тела. Лечащим врачом-фтизиатром в истории болезни была сделана отметка о возможном развитии НПР на фоне приёма ПТП.

С 27.08.2019 был отменен (временно) приём всех противотуберкулёзных препаратов; назначена десенсибилизирующая, противовоспалительная и дезинтоксикационная терапия. В этот же день процедурная сестра взяла кровь пациента на исследование показателя эозинофилов и проведение *реакции агрегации лейкоцитов* (РАЛ) к рифампицину и канамицину. По результатам расшифровки лабораторных данных лечащим врачом был сделан вывод о наличии эозинофилии (свыше 10%), а также признаков слабовыраженной РАЛ к канамицину и выраженной (положительной) РАЛ к рифампицину. С целью выбора дальнейшей тактики ведения больного возникшая 26 августа 2019 года клиническая ситуация обсуждалась на заседании *врачебной комиссии* (ВК) НОКПД. Председатель ВК рекомендовала начать противотуберкулёзное лечение по модифицированной схеме: после купирования острого состояния – этамбутол 1200 мг и левофлоксацин 750 мг. Далее вводится капреомицин в дозировке 1000 мг вместо канамицина. В последнюю очередь – пиразинамид 1500 мг и рифампицин 600 мг с возможной заменой на рифабутин. К 09.09.2019 клиническое состояние, на фоне проведённого патогенетического лечения и постепенного восстановления приёма ПТП с интервалом 3-5 дней, пациента полностью стабилизировалось. Однако, при попытке повторного использования в подобранной комбинации лекарственных препаратов рифампицина у больного появились те же самые признаки гриппоподобного синдрома.

Решением ВК от 13.09.2019 рифампицин был исключён из схемы лечения по II режиму химиотерапии, вместо него назначен рифабутин в суточной дозировке 300 мг ежедневно под «прикрытием» десенсибилизирующей терапии с контролем общего и биохимического анализов крови. После полной отмены перорального приёма рифампицина гриппоподобное состояние больше не рецидивировало. Во время очередного ежемесячного биохимического анализа крови были выявлены маркеры *лекарственно-индуцированного поражения печени* (ЛИПП) с повышением уровня печёночных трансаминаз. На заседании ВК от 21.10.2019 рекомендовано исключить пиразинамид из режима химиотерапии с целью сохранения приверженности больного к лечению и недопущения прогрессирования ЛИПП. Окончательный вариант противотуберкулёзного лечения, вплоть до перевода больного на амбулаторно-контролируемое долечивание по фазе продолжения (20.11.2019), был представлен следующей комбинацией antimикобактериальных средств: рифабутин 300 мг, этамбутол 1200 мг, левофлоксацин 750 мг и капреомицин 1000 мг. В результате всестороннего обследования и лечения пациенту был выставлен заключительный диагноз: «А15.1. Инфильтративный туберкулёз верхних долей обоих лёгких, фаза рассасывания и уплотнения, МБТ (отр.), IA ГДУ, ПХР (H, S-устойчивость)».

Заключение. Предусмотрительность, со стороны не только врача-фтизиатра, но и любого другого медицинского специалиста, по отношению к своевременности и полноте собранного анамнеза, а также разумная осторожность в использовании комбинации лекарственных препаратов, предотвратят или снизят риски развития у пациента неконтролируемых жизнеугрожающих нежелательных побочных реакций. Данный аргумент позволит качественно и в срок реализовать весь запланированный объём этиотропного лечения с минимальным уровнем потребности в подборе корректирующей симптоматической или патогенетической терапии.

Литература

1. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулёза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. № 3 (55). С. 141–146.
2. Добин В.Л. Множественная (смешанная) туберкулёзная инфекция // Туберкулёз и болезни лёгких. 2014. Т. 91, № 4. С. 5–8.
3. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом: общие вопросы // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. 2013. № 1. С. 57–65.
4. Кантемирова Б.И., Тимофеева Н.В., Григанов В.И., Шилова А.А. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 4. С. 8–12.
5. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике лёгочного туберкулёза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 2 (78). С. 48–51.
6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Ерохин В.В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – глобальная угроза для человечества // Врач. 2010. № 5. С. 25–27.
7. Маслаускене Т.П., Николаева С.В. Побочные действия противотуберкулёзных препаратов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т. 52, № 3. С. 13–19.
8. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, № 1. С. 16–21.
9. Наумов А.Г., Боронин К.А., Бокова К.В. Клинический случай деструктивного туберкулёза лёгких в сочетании с туберкулёзом гортани // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 4. С. 706–709.
10. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулёзной службы России в период COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. 2020. Т. 98, № 12. С. 7–19.
11. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побоч-

ные эффекты на противотуберкулёзные препараты у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9, № 4. С. 66–71.

12. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А. Результаты химиотерапии у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. 2014. Т. 91, № 4. С. 9–13.

13. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений // Качественная клиническая практика. 2017. № 3. С. 43–52.

14. Global tuberculosis report 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization, 2020. 208 p.

References

1. Vol'f SB. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii na himioterapiju tuberkuljoza [Undesirable side reactions to tuberculosis chemotherapy]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2016;3(55):141-6. Russian.

2. Dobin VL. Mnozhestvennaja (smeshannaja) tuberkuljoznaja infekcija [Multiple (mixed) tuberculosis infection]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2014;91(4):5-8. Russian.

3. Ivanova DA. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii pri lechenii bol'nyh tuberkuljozom: obshhie voprosy [Undesirable side reactions in the treatment of tuberculosis patients: general issues]. Tuberkuljoz i social'no-znachimye zabelevaniya. 2013;1:57-65. Russian.

4. Kantemirova BI, Timofeeva NV, Griganov VI, Shilova AA. Problema nezhelatel'nyh pobochnyh reakcij lekarstvennyh sredstv [The problem of undesirable side reactions of medicines]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2011;6(4):8-12. Russian.

5. Kolpakova TA. Problema komorbidnosti v klinike ljogochnogo tuberkuljoza [the Problem of comorbidity in the clinic of pulmonary tuberculosis]. Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2011;2(78):48-51. Russian.

6. Komissarov OG, Abdullaev RJu, Erohin VV. Obshirnaja lekarstvennaja ustojchivost' mikobakterij tuberkuljoza – global'naja ugroza dlja chelovechestva [Extensive drug resistance of Mycobacterium tuberculosis is a global threat to humanity]. Vrach. 2010;5:25-7. Russian.

7. Maslauskene TP, Nikolaeva SV. Pobochnye dejstvija protivotuberkuljoznyh preparatov [Side effects of anti-tuberculosis drugs]. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2005;52(3):13-9. Russian.

8. Mordyk AV. Chastota i patogenez neblagoprijatnyh pobochnyh reakcij na protivotuberkuljoznye preparaty [Frequency and pathogenesis of adverse adverse reactions to anti-tuberculosis drugs]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2010;3(1):16-21. Russian.

9. Naumov AG, Boronin KA, Bokova KV. Klinicheskij sluchaj destruktivnogo tuberkuljoza ljogkih v sochetanii s tuberkuljozom gortani [Clinical case of destructive pulmonary tuberculosis in combination with laryngeal tuberculosis]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2019;100(4):706-9. Russian.

10. Nechaeva OB. Sostojanie i perspektivy protivotuberkuljoznoj sluzhby Rossii v period COVID-19 [The state and prospects of the tuberculosis service of Russia in the period of COVID-19]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2020;98(12):7-19. Russian.

11. Stepanova NA, Strel'cova EN, Galimzjanov HM, Kantemirova BI. Nezhelatel'nye pobochnye jeffekty na protivotuberkuljoznye preparaty u vpervye vyjavlennyh bol'nyh tuberkuljozom ljogkih [Undesirable side effects on anti-tuberculosis drugs in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2014;9(4):66-71. Russian.

12. Testov VV, Sterlikov SA, Vasil'eva IA. Rezul'taty himioterapii u bol'nyh tuberkuljozom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja v regionah Rossijskoj Federacii [the Results of chemotherapy in patients with tuberculosis with multiple drug resistance of the pathogen in the regions of the Russian Federation]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2014;91(4):9-13. Russian.

13. Titova AR, Aseckaja IL, Polivanov VA, Zyrjanov SK. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie bezopasnosti primeneniya lekarstvennyh preparatov u detej na osnove analiza rossijskoj bazy spontannyh soobshhenij [Pharmacoepidemiological study of the safety of drugs in children on the basis of the analysis of Russian bases spontaneous messages]. Kachestvennaja klinicheskaja praktika. 2017;3:43-52. Russian.

14. Global tuberculosis report 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization, 2020.

Библиографическая ссылка:

Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Случай гриппоподобного синдрома у больного лёгочным туберкулёзом на фоне приёма рифампицина (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-6.pdf> (дата обращения: 02.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-6*

Bibliographic reference:

Naumov AG, Shprykov AS, Kryukov ER. Sluchaj grippopodobnogo sindroma u bol'nogo ljogochnym tuberkuljozom na fone prijoma rifampicina (sluchaj iz praktiki) [A case of flu-like syndrome in a patient with pulmonary tuberculosis while taking rifampicin (case from practice)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 02];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОЛОГИЧНОЙ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛУЧЕВЫХ ЯЗВ ПЕРИАНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

А.В. ЛЕОНТЬЕВ*, М.А. ДАНИЛОВ*, Ю.В. МАЛЕЕВ**, Н.А. МАЛЮКОВ*

*ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ,
отделение колопроктологии, шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия,
e-mail: a.leontev@mknc.ru

** Воронежский базовый медицинский колледж, ул. Космонавтов, д. 46, г. Воронеж, 394055, Россия,
e-mail: ymaleev10@yandex.ru

Аннотация. Лучевая терапия - часть общепринятых стандартов в комплексном лечении пациентов со злокачественными опухолями анального канала, вульвы, шейки и тела матки, простаты. Однако более чем у 90% пациентов отмечаются лучевые реакции различной степени тяжести. Одним из поздних осложнений лучевой терапии является радиационно-индуцированный фиброз кожи, который возникает через 4-12 месяцев после окончания лечения, но может проявляться даже и через несколько лет, приобретая при этом хроническое рецидивирующее течение. **Цель исследования** – разработать методику использования аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в комплексном лечении язв периаанальной области, возникающих после перенесенной лучевой терапии. **Материалы и методы исследования.** Пролечены 23 пациентки онкологических стационаров города Москвы, прошедшие лечение с 2010 по 2020 гг. по поводу злокачественной опухоли тазовой локализации, с язвами периаанальной области после проведенной лучевой терапии по радикальной программе в суммарной дозе $76 \pm 4,0$ Гр. У всех пациенток лучевая язва развилась более чем через полгода после окончания лучевой терапии ($9 \pm 1,5$ мес). **Результаты и их обсуждение.** После инъекций аутологичной богатой тромбоцитами плазмы по краям язвы с применением веерной линейно-ретроградной техники ни у одной из пациенток не было гнойно-септических осложнений и кровотечений. Констатирована значительная положительная динамика эпителизации язв. Отсутствовали постинъекционные осложнения, не отмечалось дальнейшего прогрессирования и рецидивов онкозаболевания. **Заключение.** С использованием клеточных технологий можно весьма успешно решить проблему лечения пациентов с поздними лучевыми повреждениями периаанальной области.

Ключевые слова: аутологичная богатая тромбоцитами плазма, лучевая реакция, лучевая терапия, эпителизация ран, язвы периаанальной области.

THE USE OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA IN THE COMPLEX TREATMENT OF RADIATION ULCERS OF THE PERIANAL REGION

A.V. LEONTIEV*, M.A. DANILOV*, Yu.V. MALEEV**, N.A. MALYUKOV*

*SBIH Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov DZM,
Department of Coloproctology, highway Enthusiasts, 86, Moscow, 111123, Russia,
e-mail: a.leontev@mknc.ru

** Voronezh Basic Medical College, Kosmonavtov Str., 46, Voronezh, 394055, Russia,
e-mail: ymaleev10@yandex.ru

Abstract. Radiation therapy is an integral part of the generally accepted standards in the complex treatment of patients with malignant tumors of the anal canal, vulva, cervix and body of the uterus, prostate. However, more than 90% of patients have early radiation reactions of varying severity. Radiation-induced skin fibrosis develops 4-12 months after the end of radiation therapy, but it can manifest itself even after several years, while acquiring a chronic recurrent course. **The research purpose** was to develop a methodology for the use of autologous platelet-rich plasma in the complex treatment of perianal ulcers that occur after radiation therapy. **Materials and methods of research.** In Moscow oncological hospitals 23 patients were treated from 2010 to 2020 for a malignant tumor of pelvic localization, with ulcers of the perianal region after radiation therapy according to a radical program in a total dose of 76 ± 4.0 Gy. All patients developed a radiation ulcer more than six months after the end of radiation therapy (9 ± 1.5 months). **Results and its discussion.** After injections of autologous platelet-rich plasma along the edges of the ulcer using a fan linear retrograde technique, none of the patients had purulent-septic complications and bleeding. A significant positive dynamics of the epithelialization of ulcers was established. There were no post-injection complications, there was no further progression and recurrence of cancer. **Conclusion.** With the use of cellular technologies, it is possible to solve the problem of treating patients with late radiation injuries of the perianal region very successfully.

Keywords: autologous platelet-rich plasma, radiation reaction, radiation therapy, wound epithelialization, perianal ulcers.

Введение. Лучевая терапия является частью комплексного лечения пациентов со злокачественными опухолями анального канала, вульвы, шейки и тела матки, простаты и т.д. Несмотря на современные методы прицельно точного облучения злокачественных опухолей, частота повреждения здоровых тканей по-прежнему остается достаточно высокой [15]. Кожа является наиболее радиочувствительным органом. Более чем у 90% пациентов возникают ранние лучевые реакции различной степени тяжести [13].

Молекулярные механизмы и патофизиологические аспекты лучевого повреждения здоровых тканей в настоящее время до конца не изучены. Однако под действием лучевого воздействия происходит активация цитокинового каскада, что приводит в свою очередь к развитию фиброзно-воспалительных процессов кожи, которые с течением времени прогрессируют и ведут к образованию глубоких кожных язв. Радиационно-индуцированный фиброз кожи обычно развивается через 4-12 месяцев после окончания лучевой терапии, но может проявляться и через несколько лет, имея при этом хроническое рецидивирующее течение [14].

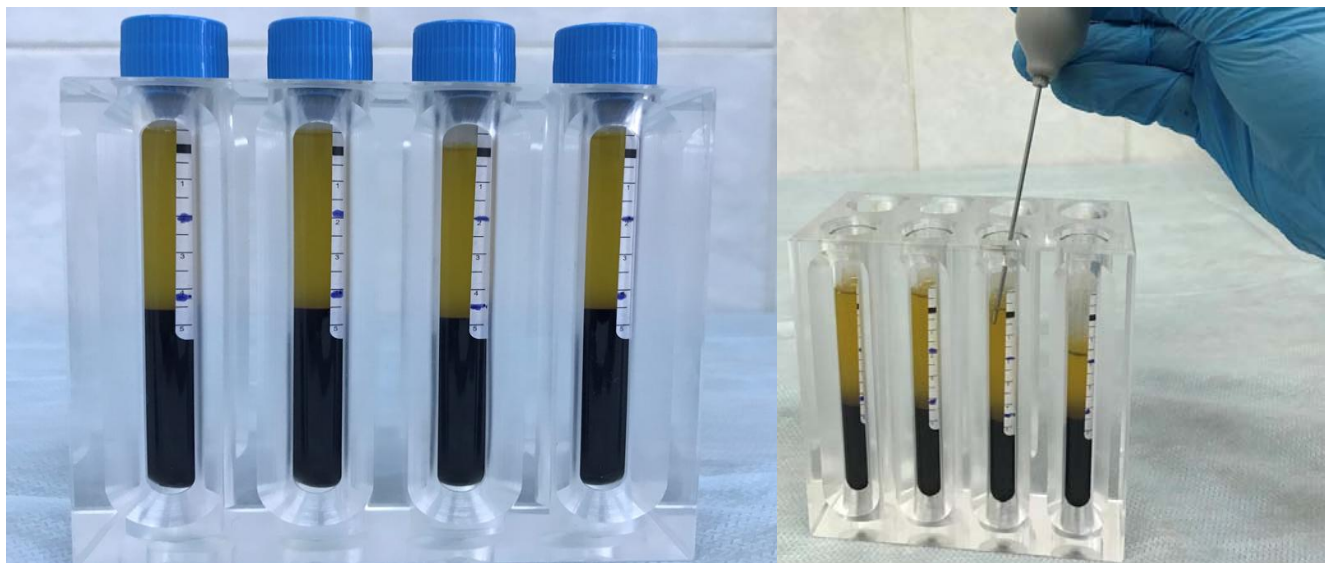
Поздние лучевые повреждения прямой кишки являются актуальной проблемой современной колопроктологии. В МКНЦ им. А.С. Логинова активно внедрены в клиническую практику эндоскопические методы данного заболевания с доказанной эффективностью в виде уменьшения геморрагического и болевого синдрома [3, 4, 7]. Однако вопрос лечения поздних кожных осложнений лучевой терапии остается нерешенным вопросом. В литературе описано применение *аутологичной плазмы обогащенной тромбоцитами* (БоТП) для лечения язв кожи различной локализации, а так же ее успешное применение в урологии, комбустиологии и косметологии [8, 12].

Применение БоТП-терапии – одна из современных методик лечения различных заболеваний связок, костей, сухожилий, суставов [13]. Легкость получения субстанции для репарации необычайно проста и крайне эффективна [10]. Актуальным вопросом является изучение БоТП для лечения дегенеративно-дистрофических изменений суставного хряща, так как гиалиновый хрящ характеризуется крайне низкой способностью к спонтанной регенерации [5]. Это все говорит о возможном применении биотерапии в спортивной медицине и в ревматологической практике. Выбор метода лечения с использованием БоТП предпочтителен у больных и с хроническими длительно незаживающими ранами различной этиологии и локализации, особенно при неэффективности лечения другими методами и в отсутствие показаний и возможности радикальных хирургических методов лечения [9]. Биотерапия с недавних пор стала применяться в лечении атрофического вагинита, когда по ряду факторов, противопоказано применение гормональной терапии [6]. В стоматологии БоТП применяют для лечения плоского лишая ротовой полости [22]. При сквозных ранениях глаза использование БоТП подтверждено экспериментально с совместным использованием лазерокоагуляции [1]. Доказана эффективность биологической терапии в комбинации с анилином при лечении язв желудочно-кишечного тракта [11]. Учитывая этиопатогенетические особенности возникновения лучевых язв перианальной области и хорошие результаты применения БоТП в различных областях медицины, именно данная методика может позволить решить проблему лечения поздних лучевых повреждений прямой кишки и перианальной области с хорошими клиническими результатами.

Цель исследования – разработать методику и оценить эффективность использования БоТП в лечении язв перианальной области после лучевой терапии.

Материалы и методы исследования. В отделении колопроктологии МКНЦ им. А.С. Логинова накоплен опыт лечения лучевых язв перианальной области с использованием БоТП. Из проспективно собираемой базы данных пациентов, прошедших лучевую терапию в онкологических стационарах города Москвы с 2010 по 2020 гг. по поводу злокачественной опухоли тазовой локализации – рака анального канала, прямой кишки, шейки и тела матки, влагалища, простаты, уретры, мочевого пузыря, были отобраны 23 женщины с поздними лучевыми повреждениями в виде лучевой язвы перианальной области, соответствующие следующим строгим критериям подбора и включения: отсутствие местного рецидива и прогрессии злокачественной опухоли, стойкое отсутствие эффекта от местного лечения и консервативной терапии, уровень тромбоцитов более 100 тыс/мкл и гемоглобина более 100 г/л, отмена антикоагулянтной или дезагрегантной терапии не менее чем за 7 дней до начала лечения, 3 и менее баллов по шкале операционного анестезиологического риска *ASA*. Всем пациентам выполнялись инъекции БоТП в амбулаторных условиях с интервалом в 2 недели.

Особенности получения и техника введения БоТП. Местное введение БоТП проводилось в условиях перевязочного кабинета в модифицированном литотомическом положении больного. Первым этапом проводился забор венозной крови через «иглу-бабочку» в 2 вакуумные пробирки объемом 8 мл с 0,5 мл 3,2% цитрата натрия и пробирку 2,6 мл с *этилендиаминтетрауксусной кислотой* (ЭДТА) для определения количества тромбоцитов цельной крови. После забора крови пробирки несколько раз перемещались в пространстве с целью равномерно распределения крови и антиагреганта. Затем пробирки объемом 8 мл помещались в центрифугу и проводилось центрифугирование в течение 7 минут со скоростью 2000 оборотов в минуту. Затем проводился забор из пробирки полученной плазмы (рис. 1) и определялось в ней количество тромбоцитов и других форменных элементов крови.



а. Пробирки с БоТП после центрифугирования
венозной аутокрови пациента

б. Забор БоТП.

Рис. 1. Техника и особенности получения и забора БоТП

Для введения БоТП применялись иглы толщиной 30 G, длиной 12,7 мм. Инъекции выполнялись по краям язвы с применением верной линейно-ретроградной техники (рис. 2).



Рис. 2. Техника введения БоТП

Равномерное введение БоТП в края и дно язвы проходило на обратном ходе иглы. Объем вводимой БоТП составлял 4-8 мл в зависимости от размера язвы.

У всех пациентов проводилась оценка клеточного состава БоТП, оптимально достаточное количество инъекций для достижения полной эпителизации лучевой язвы. С целью оценки безопасности данной методики лечения оценивались следующие показатели: частота гнойно-септических осложнений, кровотечений из язвы, наличие местного рецидива и прогрессии злокачественной опухоли. Так же проводилась оценка болевого синдрома по продолжительности в днях после инъекции БоТП. *Статистический анализ.* Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета прикладного программного обеспечения *Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США)* и онлайн калькулятора для расчета статистических критериев *medstatistic.ru*.

Результаты и их обсуждение. 20 пациенткам была проведена лучевая терапия по поводу рака анального канала и трем – в связи со злокачественной опухолью вульвы. Средний возраст пациенток составил $64,1 \pm 6,23$ лет. Всем пациенткам была проведена лучевая терапия по радикальной программе в суммарной дозе $76 \pm 4,0$ Гр. У всех пациенток лучевая язва развилась более чем через 6 месяцев после

окончания лучевой терапии ($9 \pm 1,5$ мес). Размеры язвенных дефектов перианальных кожных покровов были различны и составили $4,0 \pm 0,25$ см в наибольшем размере. Клеточный состав вводимой пациенткам БоТП представлен в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика параметров цельной крови и БоТП

Элементы крови	Цельная кровь	БоТП	Един.
Тромбоциты	$170,1 \pm 16,3$	$536,2 \pm 27,3$	$10^9/\text{л}$
Лейкоциты	$6,2 \pm 0,75$	$0,2 \pm 0,05$	$10^9/\text{л}$
Эритроциты	$3,9 \pm 0,27$	$0,02 \pm 0,01$	$10^9/\text{л}$

Тромбоцитов в БоТП было в 3,15 раз больше, чем в цельной крови (табл. 1), чем и объясняется успешный лечебный эффект при инъекционном введении БоТП в ходе лечения лучевых язв перианальной области у женщин после проведенной лучевой терапии.

Для полной эпителизации язвы у разных пациентов потребовалось в среднем 6 ± 2 инъекций БоТП (рис. 3).

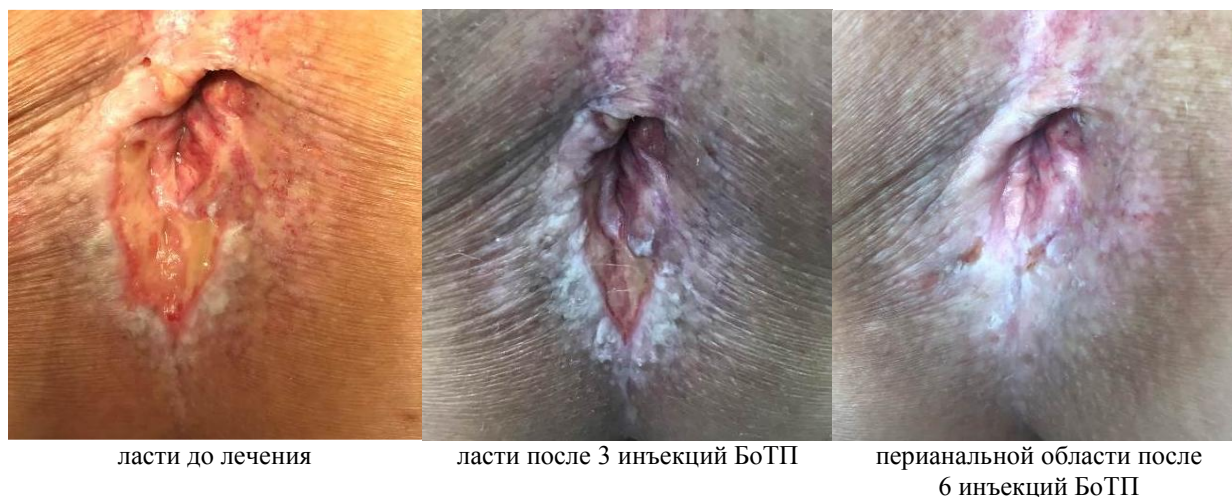


Рис. 3. Вид лучевой язвы перианальной области на разных сроках лечения с использованием БоТП

Среднее время наблюдения пациенток после полной эпителизации язвы составило $5 \pm 1,5$ мес. Местного рецидива и прогрессирования онкологического заболевания ни у одной из 23 пациенток, включенных в исследование, выявлено не было. Значительная положительная динамика репаративных процессов и клинические результаты эпителизации язв перианальной области наглядно продемонстрированы на рис. 3 (А - В). Ни у одной из 23 пациенток не было констатировано развития гнойно-септических осложнений и не диагностировано кровотечений из язв после выполнения инъекций БоТП в края и дно язвы. Введение БоТП характеризовалось умеренно-выраженным болевым синдромом, что соответствовало 5 ± 2 баллам по *визуально-аналоговой шкале* (ВАШ). Пациентки испытывали дискомфорт в перианальной области и незначительный болевой синдром (1-2 балла по ВАШ) в течение 2-3 дней после выполнения инъекций БоТП.

Широкое развитие клеточных технологий в настоящее время может значительно решить проблему лечения пациентов с поздними лучевыми повреждениями прямой кишки и перианальной области. Однако законодательная база России и сложности изготовления клеточных продуктов не позволяют широко и повсеместно применять данные новые перспективные технологии в клинической практике, но к этому определенно стоит стремиться.

Заключение. Применение БоТП является новой и, как показали результаты данного исследования, весьма перспективной методикой в комплексном лечении лучевых язв перианальной области.

На вполне достаточной выборке пациентов нам удалось наглядно продемонстрировать высокую эффективность и безопасность данного методологического подхода, что подтверждено отсутствием постинъекционных осложнений, дальнейшего прогрессирования онкологического заболевания и рецидивов заболевания, а главное - значительной положительной динамикой процесса эпителизации язв и как следствие - улучшением общего психо-эмоционального и физического состояния пациентов с лучевыми яз-

вами перианальной области после проведенной лучевой терапии в комплексном лечении данного контингента женщин.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Финансирование. Работа выполнена в рамках выполнения докторской диссертации
к.м.н. А.В. Леонтьевым, сотрудником отделения колопроктологии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова

Литература

1. Арсюттов Д.Г. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы, в том числе аутологичной кондиционированной плазмы, при сквозных ранениях глаза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. №16 (1). С. 207–210.
2. Бирагова А.К., Беленчиков А.А., Епхийев А.А. Эффективность лечения краевой рецессии десны с применением инъекций обогащенной тромбоцитами плазмы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-1.pdf> (дата обращения: 01.03.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15969.
3. Гришина Е.А., Шишин К.В., Леонтьев А.В., Хворова И.И. Применение радиочастотной абляции слизистой прямой кишки в лечении хронического лучевого проктита (клиническое наблюдение). В сб.: Вестник хирургической гастроэнтерологии. Москва, 2021. 60 с.
4. Гришина Е.А., Шишин К.В., Недолужко И.Ю., Курушкина Н.А., Шумкина Л.В., Леонтьев А.В. Эндоскопические методы лечения хронического лучевого проктита // Тазовая хирургия и онкология. 2020. №10 (3-4). С. 65–72.
5. Дейкало В. П., Мاستыков А. Н., Болобошко К. Б. Обогащенная тромбоцитами плазма в лечении заболеваний и поврежденных опорно-двигательного аппарата // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2011. №10 (4). С. 6–12.
6. Иванова Е.В., Созаева Л.Г. Лечебные эффекты PRP-терапии в лечении атрофического вагинита и склероатрофического лишая вульвы // Consilium Medicum. 2019. №21 (6). С. 77–80.
7. Леонтьев А.В., Гришина Е.А., Шишин К.В., Данилов М.А. Опыт применения аргоноплазменной коагуляции в лечении пациентов с хроническим лучевым проктитом // Доказательная гастроэнтерология. 2021. №10 (2). С. 5–11.
8. Медведев В.Л., Коган М.И., Михайлов И.В., Лепегунов С.Н. Аутологичная плазма обогащенная тромбоцитами: что это и для чего? // Вестник урологии. 2020. №8 (2). С. 67–77.
9. Оболенский В.Н., Ермолова Д.А., Макаров М.С., Конюшко О.И., Сторожева М.В., Боровкова Н.В., Лаберко Л.А., Семенова Т.В. Стимуляция регенераторных процессов в хронических ранах с помощью богатой тромбоцитами аутоплазмы: клинико-экспериментальное исследование // Клиническая и экспериментальная хирургия. 2016. №4 (11). С. 38–43.
10. Панов А.А. Ланшаков В.А. Факторы роста обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в реконструктивной имплантологии дегенеративно-дистрофических заболеваний сухожилий // Медицина в Кузбассе. 2018. №3. С. 53–57.
11. Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Малеев Ю.В., Фурсов К.О., Литовкина Т.Е., Закурдаев Е.И. Экспериментальное обоснование применения биологически активного дренирующего сорбента и обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении кровоточащих дефектов желудка // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №24 (2) С. 114–118.
12. Kaux J.F., Libertiaux V., Dupont L., Colige A., Denoël V., Lecut C., Hego A., Gustin M., Duwez L., Oury C., Gothot A., Greimers L., Drion P. Platelet-rich plasma (PRP) and tendon healing: comparison between fresh and frozen-thawed PRP // Platelets. 2020. №31(2). P. 221–225.
13. Le A.D.K., Enweze L., DeBaun M.R., Drago J.L. Platelet-Rich Plasma // Clin Sports Med. 2019. №38(1). P. 17–44.
14. Paquette I.M., Vogel J.D., Abbas M.A., Feingold D.L., Steele S.R. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis // Dis Colon Rectum. 2018. №61(10). P. 1135–1140.
15. Yuan Z.X., Qin Q.Y., Zhu M.M., Zhong Q.H., Fichera A., Wang H., Wang H.M., Huang X.Y., Cao W.T., Zhao Y.B., Wang L., Ma T.H. Diverting colostomy is an effective and reversible option for severe hemorrhagic radiation proctopathy // World J Gastroenterol. 2020. №28. P. 850–864.

References

1. Arsyutov DG. Ispol'zovanie obogashhennoj trombocitami plazmy, v tom chisle autologichnoj kondicionirovannoj plazmy, pri skvozhnyh ranenijah glaza [The use of platelet-rich plasma, including autologous conditioned plasma, for through-eye wounds]. Saratov Scientific Medical Journal. 2020;16 (1):207-10. Russian.
2. Biragova AK, Belenchikov AA, Ephiev AA. effektivnost lecheni a raevo recessii des-ny s primeneniem ine ci o o ashhenno trom ocitami pla my [Effectiveness of treatment of marginal gum recession

using injections of platelet-rich plasma]. Bulletin of New Medical Technologies. Electronic edition. 2018 [cited 2018 March 01];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-2/1-1.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15969.

3. Grishina EA, Shishin KV, Leontiev AV, Khvorova II. Primenenie radiochastotnoj abl'jaci-i slizistoj prjamoj kishki v lechenii hronicheskogo lučevogo proktita (kliničeskoe nabljudenie) [The use of radiofrequency ablation of the rectal mucosa in the treatment of chronic radiation proctitis (clinical case)]. Bulletin of surgical gastroenterology. Moscow; 2021. Russian.

4. Grishina EA, Shishin KV, Nedoluzhko IYu, Kurushkina NA, Shumkina LV, Leontiev AV. Jendoskopicheskie metody lechenija hronicheskogo lučevogo proktita [Endoscopic methods of treatment of chronic radiation proctitis]. Pelvic surgery and oncology. 2020;10 (3-4):65-72. Russian.

5. Deikalo VP, Mastikov AN, Boloboshko KB. Obogashhennaja trombocitami plazma v lechenii zabolevanij i povrezhdenij oporno-dvigatel'nogo apparata [Platelet-rich plasma in the treatment of diseases and injuries of the musculoskeletal system]. Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2011;10 (4):6-12. Russian.

6. Ivanova EV, Sozaeva LG. Lečebnye jeffekty PRP-terapii v lechenii atroficheskogo vaginita i skleroatroficheskogo lishaja vul'vy [Therapeutic effects of PRP therapy in the treatment of atrophic vaginitis and scleroatrophic lichen of the vulva]. Consilium Medicum. 2019;21 (6):77-80. Russian.

7. Leontiev AV, Grishina EA, Shishin KV, Danilov MA. Opyt primeneniya argonoplazmennoj koaguljacji v lechenii pacientov s hronicheskim lučevym proktitom [The experience of using argonoplasmic coagulation in the treatment of patients with chronic radiation proctitis]. Evidence-based gastroenterology. 2021;10 (2):5-11. Russian.

8. Medvedev VL, Kogan MI, Mikhailov IV, Lepetunov SN. Autologichnaja plazma obogashhonnaja trombocitami: čto jeto i dlja čego? [Autologous plasma enriched with platelets: what is it and for what?] Bulletin of Urology. 2020;8 (2):67-77. Russian.

9. Obolensky VN, Ermolova DA, Makarov MS, Konyushko OI, Storozheva MV, Borovkova NV, Laberko LA, Semenova TV. Stimuljacija regeneratoryh processov v hroničeskix ranax s pomoshh'ju bogatoj trombocitami autoplazmy: kliniko-jeksperimental'noe issledovanie [Stimulation of regenerative processes in chronic wounds using platelet-rich autoplasm: clinical and experimental study]. Clinical and experimental surgery. 2016;4 (11):38-43. Russian.

10. Panov AA, Lanshakov VA. Faktory rosta obogashhennoj trombocitami autoplazmy v rekonstruktivnoj implantologii degenerativno-distroficheskix zabolevanij suhozhilij [Growth factors of platelet-rich autoplasm in reconstructive implantology of degenerative-dystrophic tendon diseases]. Medicine in Kuzbass. 2018;3:53-7. Russian.

11. Cherednikov EF, Barannikov SV, Maleev YuV, Fursov KO, Litovkina TE, Zakurdaev EI. Jeksperimental'noe obosnovanie primeneniya biologičeski aktivnogo drenirujushhego sorbenta i obogashhennoj trombocitami plazmy v lechenii krvotochashnih defektov zheludka [Experimental substantiation of the use of biologically active draining sorbent and platelet-enriched plasma in the treatment of bleeding stomach defects]. Bulletin of New Medical Technologies. 2017;24 (2):114-8. Russian.

12. Kaux F, Lierthiaux V, Dupont L, Collet A, Denoël V, Lecut C, Hego A, Gustin M, Duwez L, Oury C, Gothot A, Greimers L, Drion P. Platelet-rich plasma (PRP) and tendon healing: comparison between fresh and frozen-thawed PRP. Platelets. 2020;31(2):221-5.

13. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Drago JL. Platelet-Rich Plasma. Clin Sports Med. 2019;38(1):17-44.

14. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. Dis Colon Rectum. 2018;61(10):1135-40.

15. Yuan ZX, Qin QY, Zhu MM, Zhong QH, Fichera A, Wang H, Wang HM, Huang XY, Cao WT, Zhao YB, Wang L, Ma TH. Diverting colostomy is an effective and reversible option for severe hemorrhagic radiation proctopathy. World J Gastroenterol. 2020;28:850-64.

Библиографическая ссылка:

Леонтьев А.В., Данилов М.А., Малеев Ю.В., Малуков Н.А. Применение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы в комплексном лечении лучевых язв перианальной области // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-7.pdf> (дата обращения: 17.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-7*

Bibliographic reference:

Leontiev AV, Danilov MA, Maleev YuV, Malyukov NA. Primenenie autologichnoj bogatoj trombocitami plazmy v kompleksnom lechenii lučevyx jazv perianal'noj oblasti [The use of autologous platelet-rich plasma in the complex treatment of radiation ulcers of the perianal region]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 17];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-7

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

СИСТЕМНЫЙ СИНТЕЗ ПАРАМЕТРОВ В МЕДИЦИНЕ

В.А. ГАЛКИН*, С.А. ПРОХОРОВ**, Т.В. ГАВРИЛЕНКО*, И.В. ЕФРЕМОВ***, Р.В. ЧИРКОВА*

*БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»,
ул. Ленина, д. 1, г. Сургут, 628400, Россия, e-mail: firing.squad@mail.ru

**ФГА ОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева
(НИИУ)», Московское шоссе, д. 34, г. Самара, 443086, Россия

***ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»,
пр-п. Победы, д. 13, г. Оренбург, 460018, Россия

Аннотация. Известно, что продолжительность жизни приезжего населения и коренного (ханты) в Югре существенно различается. **Цель исследования.** Установить различия по шести параметрам работы сердца у женщин ханты и приезжих женщин. **Объекты и методы исследования.** Обследованию подверглось три (разные) возрастные группы женщин ханты и три группы приезжих женщин (на территории ХМАО-Югры). Регистрировалось шесть параметров спектральной плотности сигнала, которые попарно сравнивались (для одинаковых возрастных групп). После этого статистического сравнения использовали искусственные нейросети для анализа возникающей неопределенности первого типа. **Результаты и их обсуждение.** Парное статистическое сравнение выборок шести параметров работы сердца показало почти полное отсутствие статистических различий (для одинаковых возрастных групп). Применение искусственных нейросетей в режиме хаоса и многократных ревербераций обеспечило разделение выборок и нахождение главных диагностических признаков во всех трех сравниваемых парах. **Выводы.** Статистический анализ выборок шести параметров сердечно-сосудистой системы трех возрастных групп женщин ханты и приезжих женщин показал наличие неопределенности первого типа (почти все выборки статистически совпадают по критерию Манна-Уитни). Применение искусственных нейросетей обеспечило разделение выборок и нахождение параметров порядка (главных диагностических признаков) в виде *LF* и *HF*. При этом решается задача системного синтеза в изучении влияния окружающей среды на организм человека.

Ключевые слова: системный синтез, сердечно-сосудистая система, неопределенность первого типа, хаос.

SYSTEM SYNTHESIS BIOPARAMETERS IN MEDICINE

V.A. GALKIN*, S.A. PROKHOROV**, T.V. GAVRILENKO*, I.V. EFREMOV***, R.V. CHIRKOVA*

*Surgut State University, Lenin Pr., 1, Surgut, 628400, Russia, e-mail: firing.squad@mail.ru

**Samara National Research University named after acad. S.P. Korolev (National Research University) ",
Moskovskoe shosse, 34, Samara, 443086, Russia

***Orenburg State University, Victory Pr., 13, Orenburg, 460018, Russia

Abstract. It is known that life period of khanty woman and arrival woman are differ in Ugra (Russian North). **The research purpose** was to determine the differences of heart parameters (six parameters) for woman khanty and arrival woman. **Object and methods.** It was investigated three (different) aging groups of khanty woman (and the same groups of arrival woman). We registrated six parameters of cardio-vascular systems as a parameters of spectral density of signals which we compared for different groups of woman. After the statistical comparison we use the special artificial neuron network technology for investigation of uncertainty of the first type. **Results.** Pare comparison of all samples for all six parameters of heart rate demonstrated the absent of any statistic differences of all this parameters. The artificial neuron networks (with chaos and numerical reverberation) provide the separation of all samples for all three aging groups. **Conclusion.** Statistical analysis of samples of six parameters of the cardiovascular system of three age groups of Khanty women and visiting women showed the presence of the first type of uncertainty (almost all samples statistically coincide according to the Mann-Whitney test). The use of artificial neural networks ensured the separation of samples and the finding of order parameters (main diagnostic features) in the form of LF and HF. This solves the problem of systemic synthesis in the study of the influence of the environment on the human body.

Keywords: systemic synthesis, cardiovascular system, uncertainty of the first type, chaos.

Введение. Изучение влияния особых экологических факторов Севера РФ на параметры функций организма человека (проживающего на Севере) является важной проблемой биомедицины и экологии

человека. При этом сейчас уже доказано, что проживание приезжего населения на Севере принципиально приводит к снижению качества жизни. Это подтверждается снижением срока выхода на пенсию всех, кто проработал на Севере России более 20 лет. Считается, что такой срок существенно изменяет качество жизни человека на Севере. Одновременно, государство вводит различные денежные добавки (и коэффициенты) для жителей Севера. Очевидно, что это является официальным признаком вредных влияний экофакторов Севера на организм человека. При этом за скобками остается проблема коренных жителей Севера. На сегодня остается мало изученной проблема влияния факторов Севера РФ на состояние функций организма человека, проживающего в этих особых условиях. Нет детальных исследований по выявлению различий в состоянии организма коренных жителей Севера (у нас это ханты) и приезжего населения.

В этой связи данное исследование направлено на устранение этого пробела в исследованиях. На примере состояния *сердечно-сосудистой системы* (ССС) человека на Севере РФ мы изучили шесть параметров ССС (параметры *спектральной плотности сигнала* – СПС, на примере параметров *кардиоинтервалов* (КИ) как основного сигнала о состоянии ССС [1-7].

Объекты и методы исследования. Обследовались три возрастные группы женщин ханты (средний возраст младшей группы $\langle T_1 \rangle = 27$ лет, средний возраст $\langle T_2 \rangle = 43$ годы и средний возраст старшей группы $\langle T_3 \rangle = 58$ лет) и три аналогичные возрастные группы женщин приезжих (в ХМАО-Югре), проживающих более 10 лет на Севере России (в Югре). Для исследования ССС использовался запатентованный прибор «Элокс-01». Обследования проводились сидя, в спокойном состоянии, не менее 5 минут регистрировались выборки КИ. В итоге, любая выборка содержала не менее 300 КИ. Эти выборки обрабатывались по программе ЭВМ с помощью быстрого преобразования Фурье. При этом находилось шесть параметров спектральной плотности для КИ [4-8].

К этим шести параметрам относятся: x_1 – *VLF* – спектральная плотность очень низких по частоте сигналов; x_2 – *LF* – спектральная плотность низкочастотных сигналов; x_3 – *HF* – спектральная плотность высокочастотных сигналов; x_4 – *LF(p)* – нормализованная *LF*; x_5 – *HF(p)* – нормализованная *HF*; x_6 – *LF/HF* – отношение этих двух спектральных плотностей (все в единицах – у.е.).

В итоге, все выборки этих шести параметров для всех шести возрастных групп статистически обрабатывались, а средние (*медианы*) значения (*Me*) составляли выборки (по 38 значений *Me* в каждой выборке для каждого указанного параметра). Производили попарное сравнение (для каждой возрастной группы: 1-1, 2-2, 3-3) таких выборок (из 38-и значений *Me*) с использованием критерия Манна-Уитни.

После определения статистических различий этих выборок мы применяли искусственные нейросети в двух новых режимах: хаотическом задании начальных весов W_{i0} (из интервала $W_{i0} \in (0,1)$) и многократных повторных настроек (реверберации) этих нейросетей с этими W_{i0} (на каждой итерации настроек). В итоге мы получали выборки конечных значений весов W_i диагностических признаков x_i и эти выборки статистически обрабатывали (до средних значений $\langle W_i \rangle$ и доверительных интервалов).

Результаты и их обсуждение. Прежде всего отметим, что все выборки всех шести параметров x_i вектора состояния $x(t)$ для СПС, $x = x(t) = (x_1, x_2, \dots, x_6)^T$ проверялись на предмет их отнесения к нормальному распределению. Установлено, что только 1,5-2% выборок всех $x_i(t)$ могут показать распределение Гаусса. Поэтому все дальнейшие расчеты мы проводили в рамках непараметрических распределений. Использовался критерий Манна-Уитни.

Первичные выборки обрабатывались до расчета *Me* (и процентилей) и все 38 медиан для каждой группы образовывали свою выборку *Me*, которая далее подвергалась статистической обработке. В частности, проводилось попарное сравнение таких выборок *Me* для одинаковых возрастных групп (1-1, 2-2, 3-3). Это представлено в табл. 1.

Таблица 1

Результаты попарного сравнения средних значений рангов (допустимого уровня значимости параметров СПС сердечного ритма, групп женщин коренного и некоренного населения Югры по возрасту), спектральные параметры изучали с помощью критерия Манна – Уитни

Параметры	Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05$		
	p – уров. 1 с 1	p – уров. 2 со 2	p – уров. 3 с 3
<i>VLF</i>	0,42	0,16	0,28
<i>LF</i>	0,05	0,40	0,94
<i>HF</i>	0,01	0,92	0,86
<i>LF(p)</i>	0,60	0,51	1,00
<i>HF(p)</i>	0,60	0,51	0,99
<i>LF/HF</i>	0,51	0,36	0,92

В этой табл. 1 мы имеем критерий Манна-Уитни p_{ij} для каждой пары сравнения выборок для всех шести параметров СПС (для КИ). Подчеркнем, если $p_{ij} \geq 0,05$, то такая сравниваемая пара может иметь одну (общую) генеральную совокупность. Легко видеть, что у всех таких разных 18-ти пар сравнения (для трех разных возрастных групп 1-1, 2-2, 3-3) мы имеем крайне малое число пар, где $p_{ij} < 0,05$.

Практически все эти пары (их число 17) показывают $p_{ij} \geq 0,05$, т.е. они статистически совпадают, они могут иметь общую генеральную совокупность. Только параметр HF для пары 1-1 показал $p_{ij} = 0,01$, т.е. выборки различаются. Такая ситуация нами определяется как неопределенность первого типа. Очевидно, что статистика здесь уже не работает (она не дает различий). При этом имеется и неопределенность второго типа [9-16]. Она составляет основу новой теории хаоса-самоорганизации [12-15].

Неопределенность первого типа в рамках традиционной статистики не может быть никак решена. Она требует создания новых теорий и новых методов изучения систем третьего типа, о которых говорил *W. Weaver* еще в 1948 году [17]. Для их изучения сейчас мы создаем новую теорию хаоса-самоорганизации (ТХС) [9-16].

В рамках этой новой ТХС нами был доказан эффект *Еськова-Зинченко* (ЭЭЗ) и для нейросетей мозга человека. Оказалось, что эти нейросети генерируют выборки электроэнцефалограмм в режиме хаоса (без статистических повторов) и непрерывных ревербераций [11-15]. Именно эти два режима мы и использовали в работе *искусственных нейросетей* (ИНС).

До настоящего времени все существующие ИНС не работали в этих двух особых режимах. Поэтому мы их использовали для оценки различий возрастных групп. Отметим, что как одинаковые возрастные группы почти полностью статистически совпадают, так и сравнение разных возрастных групп (для ханты и для приезжих) по отдельности также дают совпадения.

В табл. 2 мы представляем результаты попарного сравнения выборок СПС для коренного (ханты) и приезжего женского населения Югры. Очевидно, что здесь (как в табл. 1) преобладает статистическое совпадение выборок почти всех параметров СПС. Например, 1-й столбец (сравнение 1 и 2-й возрастных групп, ханты) показал полное статистическое совпадение (все $p_{ij} \geq 0,05$).

Таблица 2

Результаты попарного сравнения средних значений рангов (допустимого уровня значимости параметров variability сердечного ритма женщин коренного и некоренного населения Югры) спектральных параметров с помощью критерия Манна – Уитни

Параметры	Отмеченные критерии значимы на уровне $p < 0,05$					
	p – уровень, 1 со 2		p – уровень, 1 с 3		p – уровень, 2 с 3	
	коренное	некоренное	коренное	некоренное	коренное	некоренное
<i>VLF</i>	0,45	0,13	0,01	0,47	0,07	0,60
<i>LF</i>	0,05	0,00	0,00	0,00	0,15	0,05
<i>HF</i>	0,62	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
<i>LF(p)</i>	0,35	0,80	0,80	0,40	0,19	0,52
<i>HF(p)</i>	0,35	0,80	0,78	0,40	0,19	0,52
<i>LF/HF</i>	0,27	0,82	0,94	0,39	0,17	0,53

В целом, 75% всех пар (из 36-ти разных) показали статистическое совпадение выборок. Это очень высокий процент неопределенности первого типа, когда выборки статистически совпадают. Для разрешения всех этих неопределенностей (см. табл. 1 и табл. 2) мы используем ИНС в двух особых режимах.

В результате, все выборки разделились и мы смогли ранжировать значимость всех этих диагностических признаков (параметров СПС для КИ). На рисунке мы представляем один характерный пример такого результата. На рисунке представлены результаты статистической обработки данных по W_i .

Было выполнено 50 повторных настроек ИНС с хаотическим заданием W_{i0} на интервалах $W_{i0} \in (0,1)$. Из этого рисунка следует, что для пары сравнения 1-2 женщин ханты мы имеем параметр порядка в виде LF (для него средний вес $\langle W_2 \rangle = 1$). На втором месте HF ($\langle W_3 \rangle = 0,54$) и на третьем месте LF/HF ($\langle W_6 \rangle = 0,52$).

Для возрастной пары 1-2 у приезжих женщин (рис. – В) мы имеем другой параметр порядка. Здесь на первом месте $\langle W_3 \rangle = 0,97$, а на втором месте $\langle W_6 \rangle = 0,84$ и LF уже на третьем месте $\langle W_2 \rangle = 0,75$. Произошло полное изменение значимости этих трех диагностических признаков и это доказывает различие в параметрах СПС для ханты и приезжих женщин. В табл. 1 мы не могли выявить эти различия, а рисунок это продемонстрировал.

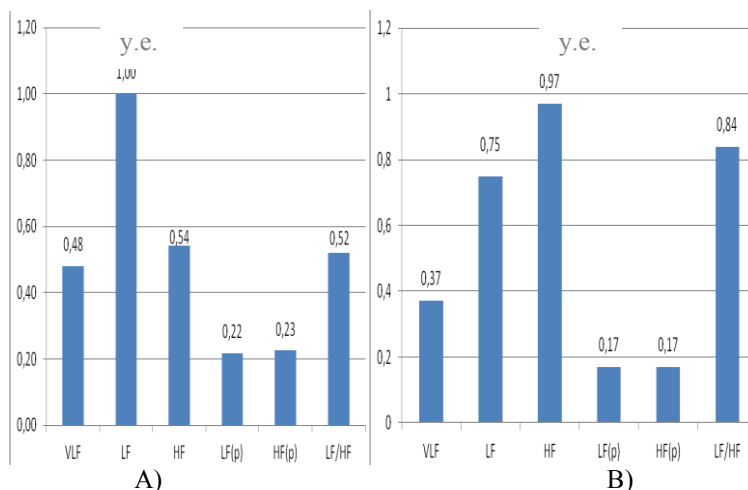


Рис. Результаты 50-ти обучений нейронной сети при решении задач бинарной классификации (средние значения $\langle W_i \rangle$ весов признаков $x_i(t)$ в диагностике различий по спектральным параметрам ВСП женщин 1 и 2 групп коренного (А) и некоренного (Б) населения Югры

Детальное изучение параметров *спектральной плотности сигнала* (СПС) для КИ у разных возрастных групп показало очень высокую степень статистических совпадений выборок. Это касается как сравнения одинаковых возрастных групп (1-1, 2-2, 3-3) в табл. 1, так и разных возрастных групп для женщин ханты и приезжих женщин (табл. 2).

Обе эти таблицы доказывают наличие статистических совпадений почти всех возрастных групп (почти по всем шести параметрам СПС). Очевидно, что дальнейшее применение статистики здесь уже нецелесообразно и нужны новые методы и новые модели в изучении влияния экологических факторов Севера России на состояние ССС (в частности, на СПС).

В качестве таких новых методов и моделей мы используем ИНС в двух особых режимах. Эти новые режимы нам подсказало изучение реальных нейросетей мозга человека. Оказалось, что они работают в режиме непрерывного статистического хаоса (выборки непрерывно изменяются) и это происходит при непрерывных реверберациях *электроэнцефалограммы* (ЭЭГ) [9-11].

Если параметры мозга (его ЭЭГ) будут показывать ноль, то это будет мертвый мозг. Поэтому мы ввели в работу ИНС хаос начальных весов W_{i0} диагностических признаков $x_i(t)$ и заставили ИНС многократно (повторно) перенастраиваться (реверберировать). В этом случае мы установили, что все пары выборок различаются. Более того, после многих итераций (у нас их было $n=50$) мы получаем выборки W_i и можем найти (статистически) их средние $\langle W_i \rangle$.

После этих особых режимов работы ИНС мы получаем ранжирование признаков $x_i(t)$. Оказалось, что можно найти главные диагностические признаки (параметры порядка), которые имеют $\langle W_i \rangle > 0,5$. Средние веса этих признаков для каждой пары сравнения (по всем шести параметрам СПС) имеют разные значения для разных пар сравнения. Это доказывает различие между возрастными группами женщин ханты и приезжих женщин. В итоге, мы не только избавились от неопределенности первого типа (см. табл. 1 и табл. 2), но и нашли параметры порядка. Это составляет основу системного синтеза, который сейчас в общем виде в информатике не имеет решения.

Выводы. Детальное изучение выборок шести параметров СПС для КИ показало, что почти все выборки не могут показать нормальное распределение (только 1,5-2% дают параметрическое распределение). Поэтому для изучения СПС целесообразно применять непараметрическое распределение.

Попарное сравнение выборок СПС по всем шести группам (как для одинаковых возрастов, т.е. 1-1, 2-2, 3-3, так и для разных возрастов: 1-2, 2-3 и т.д.) показало крайне низкие значения статистических различий. Многие пары выборок показывают наличие статистических совпадений. Это нами трактуется как неопределенность первого типа.

Неопределенность 1-го типа может быть раскрыта только в рамках новой науки (ТХС). Здесь надо рассчитывать или параметры псевдоаттракторов или использовать ИНС. В данном сообщении мы использовали эти ИНС, которые в двух особых режимах не только разделяет выборки СПС, но и обеспечивает их ранжирование. В этом случае мы решаем задачу системного синтеза – находим главные диагностические признаки (параметры порядка).

Литература

1. Газя Г.В., Еськов В.В., Стратан Н.Ф., Салимова Ю.В., Игнатенко Ю.С. Использование искусственных нейросетей в промышленной экологии // Вестник новых медицинских технологий. 2021. Т. 28, № 2. С. 111–114. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114.
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. Галкин В.А., Филатова О.Е., Еськов В.М., Попов Ю.М. Связи между прошлым и будущим состоянием биосистем // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 14–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24
4. Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Шакирова Л.С., Веденева Т.С., Мордвинцева А.Ю. Проблема стандартов в медицине и физиологии // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т. 29, № 3. С. 211–216.
5. 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.
6. Еськов В.В., Пятин В.Ф., Шакирова Л.С., Чертищев А.А. Существуют ли стандарты в физиологии и медицине? // Клиническая медицина и фармакология. 2020. Т. 6, № 1. С. 27–31. DOI: 10.12737/2409-3750-2020-6-1-27-31
7. Еськов В.В., Галкин В.А., Филатова О.Е., Шакирова Л.С., Хвостов Д.Ю. Моделирование эвристической деятельности мозга человека // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 13–24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-9-17
8. 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.
9. 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.
10. Еськов В.М., Колосова А.И., Фадюшина С.И., Мордвинцева А.Ю. Хаотическая динамика ритмики сердца // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 25–34. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-18-28
11. Еськов В.М., Газя Г.В. Неопределенность в промышленной экологии // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 5–12. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-12
12. Козлова В.В., Галкин В.А., Филатов М.А., Еськов В.М. Моделирование нейросетей мозга с позиций гипотезы W. Weaver // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 1. С. 59–68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-52-59
13. Пятин В. Ф., Еськов В. В., Филатова О. Е., Башкатова Ю. В. Новые представления о гомеостазе и эволюции гомеостаза // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019. Т. 28, № 1. С. 21–27.
14. 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. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668.
15. Филатова О.Е., Еськов В.В., Галкин В.А., Филатов М.А., Фаузитдинова К.А. Классификация неопределенностей в медицине // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 59–68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-59-68
16. Хадарцев А.А., Еськов В.В., Башкатова Ю.В., Веденев В.В. Место общей теории систем в когнитивных исследованиях // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2021. № 2. С. 31–47. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-35-47
17. Weaver W. Science and Complexity // American Scientist. 1948. Vol. 36. P. 536–544.

References

1. Gazyu GV, Es'kov VV, Stratan NF, Salimova YuV, Ignatenko YuS. Ispol'zovanie iskusstvennykh neirosetei v promyshlennoi ekologii [The use of artificial neural networks in industrial ecology]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 2021;28(2):111-4. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-111-114. Russian.
2. Galkin VA, Eskov VV, Pyatin VF, Kirasirova LA, Kulchitsky VA. Sushchestvuet li stokhasticheskaya ustoichivost' vyborok v neironaukakh? [Is there stochastic sample stability in neurosciences?]. Novosti mediko-biologicheskikh nauk. 2020;20(3):126-32. Russian.
3. Galkin VA, Filatova OE, Es'kov VM, Popov YuM. Svyazi mezhdru proshlym i budushchim sostoyaniem biosistem [Relations between the past and future state of biosystems]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2021;2:14-24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-13-24. Russian.

4. Eskov VV, Bashkatova YuV, Shakirova LS, Vedeneeva TS, Mordvintseva AYU. Problema standartov v meditsine i fiziologii [The problem of standards in medicine and physiology]. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2020;29(3):211-6. Russian.
5. Eskov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Melnikova EG. Rol' khaosa v regulyatsii fiziologicheskikh funktsii organizma. Pod red. A.A. Khadartseva [The role of chaos in the regulation of physiological functions of the body / Ed. A.A. Khadartseva]. Samara: Izd-vo OOO «Porto-print»; 2020. Russian.
6. Eskov VV, Pyatin VF, Shakirova LS, Chertishchev AA. Sushchestvuyut li standarty v fiziologii i meditsine? [Are there standards in physiology and medicine?]. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya*. 2020;6(1):27-31. DOI: 10.12737 / 2409-3750-2020-6-1-27-31. Russian.
7. Es'kov VV, Galkin VA, Filatova OE, Shakirova LS, Khvostov DYU. Modelirovanie evristicheskoi deyatel'nosti mozga cheloveka [Modeling the heuristic activity of the human brain]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2021;1:13-24. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-9-17. Russian.
8. Eskov VM, Galkin VA, Pyatin VF, Filatov MA. Organizatsiya dvizhenii: stokhastika ili khaos? / Pod. red. G.S. Rozenberga [Organization of movements: stochastic or chaos? / Under. ed. G.S. Rosenberg]. Samara: Izdatel'stvo OOO «Porto-print»; 2020. Russian.
9. Eskov VM, Galkin VA, Filatova OE. Complexity: khaos gomeosticheskikh sistem / Pod red. G.S. Rozenberga [Complexity: Chaos of Homeostatic Systems / Ed. G.S. Rosenberg]. Samara: Izd-vo OOO «Porto-print»; 2017. Russian.
10. Es'kov VM, Kolosova AI, Fadyushina SI, Mordvintseva AYU. Khaoticheskaya dinamika ritmiki serdtsa [Chaotic dynamics of heart rhythm]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2021;1:25-34. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-18-28. Russian.
11. Es'kov VM, Gazya GV. Neopredelennost' v promyshlennoi ekologii [Uncertainty in industrial ecology]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2021;2:5-12. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-5-12. Russian.
12. Kozlova VV, Galkin VA, Filatov MA, Es'kov VM. Modelirovanie neirosetei mozga s pozitsii gipotezy W. Weaver [Modeling of neural networks of the brain from the standpoint of W. Weaver's hypothesis]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2021;1:59-68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-52-59. Russian.
13. Pyatin VF, Es'kov VV, Filatova OE, Bashkatova YuV. Novye predstavleniya o gomeostaze i evolyutsii gomeostaza [New ideas about homeostasis and the evolution of homeostasis]. *Arkhiv klinicheskoi i eksperimental'noi meditsiny*. 2019;28(1):21-7.
14. Filatov MA, Prokhorov SA, Ivakhno NV, Golovacheva EA, Ignatenko AP. Vozmozhnosti modelirovaniya statisticheskoi neustoiichivosti vyborok v fiziologii [Possibilities of modeling statistical instability of samples in physiology]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2020;27(2):120-4. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16668. Russian.
15. Filatova OE, Es'kov VV, Galkin VA, Filatov MA, Fauzidinova KA. Klassifikatsiya neopredelennosti v meditsine [Classification of uncertainties in medicine]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2021;2:59-68. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-59-68. Russian.
16. Khadartsev AA, Es'kov VV, Bashkatova YuV, Vedeneev VV. Mesto obshchei teorii sistem v kognitivnykh issledovaniyakh [The place of general systems theory in cognitive research]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2021;2:31-47. DOI: 10.12737/2306-174X-2021-35-47. Russian.
17. Weaver W. Science and Complexity. *American Scientist*. 1948;36:536-44.

Библиографическая ссылка:

Галкин В.А., Прохоров С.А., Гавриленко Т.В., Ефремов И.В., Чиркова Р.В. Системный синтез параметров в медицине // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-8.pdf> (дата обращения: 20.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-8*

Bibliographic reference:

Galkin VA, Prokhorov SA, Gavrilenko TV, Efremov IV, Chirkova RV. Sistemnyj sintez parametrov v medicine [System synthesis bioparameters in medicine]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Dec 20];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-8

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

АНАЛИЗ ГОТОВНОСТИ СТУДЕНТОВ СПОРТИВНОГО ВУЗА ВЕСТИ ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Н.Х. ДАВЛЕТОВА^{*,**}, Е.А. ТАФЕЕВА^{**}

^{*} Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,
Деревня Универсиады, д.35, г. Казань, 420010, Россия, e-mail: davletova0681@mail.ru

^{**} Казанский государственный медицинский университет, ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценить готовность студентов спортивного вуза вести здоровый образ жизни. **Материалы и методы исследования:** в исследовании приняло участие 602 студента Поволжского ГУФКСИТ, в том числе 322 (53,5%) девушки и 280 (46,5%) юношей. Средний возраст респондентов составил 20,63±1,53 лет. Готовность вести здоровый образ жизни изучалась с помощью методики С.Г. Добротворской, основанной на выявлении типологии личности по отношению к ЗОЖ. **Результаты и их обсуждение.** Большинство студентов (77,73±2,0% спортсменов; 79,50±3,2% неспортсменов) относятся к позитивному типу личности (II тип), готовые вести ЗОЖ. Студентов I типа, признающих высокую ценность ЗОЖ и своего здоровья, больше среди единоборцев (17,65±4,6%). 10,91±1,5% студентов-спортсменов и 14,91±2,8% неспортсменов относятся к III типу, у которых возможно наличие вредных привычек. Однако, среди опрошенных респондентов есть те, которые относятся к VII типу и не готовы вести ЗОЖ (1,14±0,5% спортсменов и 1,24±0,9% неспортсменов). Обучающихся, относящихся к IV, VI и VIII типу, не было обнаружено. **Выводы.** Студенты спортивного вуза высоко оценивают ценность своего здоровья, но при этом могут иметь вредные привычки. Пропаганда основ здорового образа жизни среди студенческой молодежи должна базироваться на индивидуальном подходе, учитывать его настрой по отношению к ЗОЖ, особенности вида деятельности. Так как у большинства студентов спортивного вуза изначально достаточно высокий уровень физической нагрузки, то традиционные вопросы профилактики гиподинамии в программах пропаганды ЗОЖ должны заменяться в первую очередь на более актуальные вопросы, такие как профилактика вредных привычек, рациональное питание и др.

Ключевые слова: здоровый образ жизни, студенты, студенты-спортсмены, спортивный вуз.

ANALYSIS OF READINESS OF SPORT UNIVERSITY STUDENTS TO HEALTHY LIFESTYLE

N.Ch. DAVLETOVA^{*,**}, E.A. TAFEEVA^{**}

^{*} Volga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism,
Universiade Village, 35, Kazan, 420010, Russia, e-mail: davletova0681@mail.ru

^{**} Kazan State Medical University, st. Butlerova, 49, Kazan, 420012, Russia

Abstract. The research purpose is to assess the readiness of students of a sports university to lead a healthy lifestyle (HLS). **Materials and research methods:** 602 students of the Volga Region State University of Physical Culture, Sports and Tourism took part in the research, including 322 (53.5%) girls and 280 (46.5%) boys. The average age of the respondents was 20.63±1.53 years. The readiness to maintain a healthy lifestyle was studied using the methodology of S.G. Dobrotvorskaya based on the identification of personality typology in relation to healthy lifestyle. **Results and its discussion.** The majority of students (77.73±2.0% of athletes; 79.50±3.2% of non-athletes) belong to a positive personality type (type II), ready to lead a healthy lifestyle. There are more students of type I who recognize the high value of healthy lifestyle and their health among martial artists (17.65±4.6%). 10.91±1.5% of student-athletes and 14.91±2.8% of non-athletes belong to type III, who may have bad habits. However, among the surveyed respondents there are those who belong to the VII type and are not ready to maintain a healthy lifestyle (1.14±0.5% of athletes and 1.24±0.9% of non-athletes). Trainees belonging to types IV, VI and VIII were not found. **Conclusions.** Students of a sports university highly appreciate the value of their health, but at the same time they may have bad habits. The promotion of a healthy lifestyle among students should be based on an individual approach, take into account his attitude towards healthy lifestyle, the characteristics of the type of activity. Since the majority of students of a sports university initially have a fairly high level of physical activity, the traditional issues of the prevention of physical inactivity in the programs for promoting healthy lifestyles should be replaced, first of all, by more pressing issues, such as the prevention of bad habits, balanced nutrition, etc.

Keywords: healthy lifestyle, students, student-athletes, Sports University.

Введение. Исследование особенностей образа жизни студенческой молодежи привлекает к себе пристальное внимание учёных и общественности [1, 5, 15-17]. Это связано не только с тем, что в современном мире вопросы сохранения здоровья приобрели особое значение, но и потому, что охрана здоровья студенческой молодежи является одной из приоритетных задач и важным индикатором социально-экономического благополучия страны [3, 4, 11].

Как показывает анализ литературных данных, исследования в данной области посвящены оценке распространённости вредных привычек среди студентов, уровня их двигательной активности, сбалансированности рациона питания; вопросам мотивации к ведению *здорового образа жизни* (ЗОЖ) и его пропаганды среди молодежи [6, 7, 13, 14, 18-20]. Последнее, согласно трудам Добротворской С.Г. и соавторов, требует индивидуального подхода в зависимости от готовности студентов вести ЗОЖ [2, 3]. Вопрос изучения типологии личности обучающихся по ориентации к ЗОЖ представляет исследовательский интерес и определяется особой значимостью образа жизни в сохранении здоровья студентов спортивных вузов. Так, с одной стороны, состояние здоровья для студентов-спортсменов становится определенным залогом длительности и результативности их спортивной карьеры, а с другой, большинство выпускников спортивного вуза становятся тренерами или учителями физической культуры, т.е. представителями тех профессий, в основу которых заложена пропаганда ЗОЖ, и которые личным примером должны демонстрировать здоровьесберегающее поведение [9, 10].

Цель исследования – оценить готовность студентов спортивного вуза вести здоровый образ жизни на основе определения типологии личности по ориентации к ЗОЖ.

Методы и организация исследования. Исследование проводилось на базе Поволжского государственного университета физической культуры, спорта и туризма. Типологию личности студентов по ориентации к ЗОЖ оценивали при помощи диагностической методики оценки готовности студентов к ЗОЖ С.Г. Добротворской [2]. Данная методика представляет собой анкету, состоящую из 24 вопросов, ответы на которые оцениваются по десятибалльной шкале. Вопросы касаются всех аспектов ЗОЖ: уровня двигательной активности, наличия вредных привычек, питания, режима дня, самочувствия, ценности здоровья и т.д.).

Для упрощения сбора исходных данных заполнение анкеты проводилось с использованием гугл-формы¹.

Всего в исследовании приняло участие 602 студента, в том числе 322 (53,5%) девушки и 280 (46,5%) юношей. Средний возраст респондентов составил 20,63±1,53 лет.

Для сравнительной характеристики все студенты были разделены на студентов-спортсменов и студентов, которые не занимаются отдельными видами спорта, а уровень их физической активности ограничен уроками физической культуры в рамках образовательной программы (в данной статье обозначены как «неспортсмены»). В группу студентов-спортсменов вошли представители 26 видов спорта, которые были разделены на спортсменов: ЦВС – циклических видов спорта (легкая атлетика, лыжные гонки, плавание, гребля, конькобежный спорт), СКВС – сложно-координационных видов спорта (акробатика, конный спорт, стендовая стрельба, фигурное катание, художественная гимнастика, рок-н-рол, синхронное плавание), Е – единоборцев (борьба, бокс, тхэквондо, фехтование), СИ – представителей спортивных игр (бадминтон, баскетбол, волейбол, настольный теннис, регби, теннис, футбол, хоккей с шайбой, хоккей на траве). Распределение студентов, принявших участие в исследовании, по полу и принадлежности к тому или иному виду спортивной деятельности представлено в табл. 1.

Таблица 1

Количество студентов, принявших участие в исследовании

	Всего обследованных, чел.	Студенты-спортсмены, чел.				Неспортсмены, чел.
		ЦВС	СКВС	Е	СИ	
Всего	602	115	70	68	188	161
Девушки	322	72	59	25	70	95
Юноши	280	43	11	43	118	66

Примечание: ЦВС – циклические виды спорта, СКВС – сложнокоординационные виды спорта, Е – единоборства, СИ – спортивные игры

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью методов непараметрической статистики (средние значения и стандартного отклонения $M \pm s$, относительные показатели на

¹ https://docs.google.com/forms/d/1CzgMF091UEWkqwXYV6m_IFdL9cF2LK_qCH07EYohgiU/edit

100 опрошенных и ошибки показателя $P \pm p$) с использованием компьютерной программы *Microsoft Excel* и пакета надстройки *StatPlus* версия 6.0.

Результаты и их обсуждение. Согласно методике С.Г. Добротворской, студентов по типовым образцам мышления и поведения в отношении к ЗОЖ можно разделить на 8 основных типов: позитивный саморазвивающийся; позитивный; умеренно-негативный; негативный, но готовый к ведению ЗОЖ; позитивно-неустойчивый; ложно-позитивный; негативный и педагогически запущенный типы. Характеристика вышеперечисленных типов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика типологии личностей по отношению к здоровому образу жизни по С.Г. Добротворской [3, 12]

Обозначение	Наименование	Характеристика
I	Позитивный саморазвивающийся тип	Признает высокую ценность ЗОЖ, находится на «взрослой» позиции, характеризуется высоким уровнем духовного развития, активно занимается спортом или самооздоровлением. Необходимы дополнительное информирование о способах оздоровления и постоянный контроль за состоянием здоровья.
II	Позитивный тип	Ведет ЗОЖ, однако не является столь целеустремленным, как представитель I-го типа, ценность «здоровье» в иерархии ценностей занимает более низкие позиции, систематически оздоровлением не занимается. Необходимы формирование валеологической культуры, вовлечение в систематическую деятельность по самооздоровлению с восполнением недостающих компонентов ЗОЖ.
III	Умеренно-негативный тип	Возможно наличие вредных привычек, хотя у личности есть некая готовность избавиться от них из-за ухудшения самочувствия. Необходимо вовлечение личности в деятельность по самооздоровлению с восполнением недостающих компонентов ЗОЖ.
IV	Негативный, но готовый к ведению ЗОЖ	Имеет вредные привычки, но при этом и высокую готовность избавиться от них и вести ЗОЖ, ценность «здоровье» в структуре занимает одно из первых мест, самостоятельно способен избавиться от вредных привычек, желательна медицинская помощь.
V	Позитивно-неустойчивый тип	Ведет ЗОЖ, но это не является его заслугой, позиция ребенка по отношению к своему здоровью, пока самочувствие оценивается как хорошее, не склонен к самооздоровлению.
VI	Ложно-позитивный тип	Не готов вести ЗОЖ, неустойчив, склонен к формированию вредных привычек в отсутствие контроля со стороны, низкая валеологическая культура.
VII	Негативный тип	Не готов вести ЗОЖ, часто сопротивляется педагогическому воздействию, стоит на позиции ребенка по отношению к своему здоровью, педагогическое воздействие может дать положительный эффект.
VIII	Педагогически запущенный тип	Не готов вести ЗОЖ, имеет серьезные вредные привычки, самостоятельно бороться с ними не может, стоит на позиции ребенка по отношению к своему здоровью, нуждается в профессиональной психолого-педагогической помощи.

В результате проведенного исследования среди студентов спортивного вуза были выявлены основные типы личности по отношению к ЗОЖ (табл. 3).

Так, по готовности вести ЗОЖ, большинство студентов, независимо от рода деятельности (спортсмен / неспортсмен) относятся к II – позитивному типу: спортсмены в среднем $77,73 \pm 2,0\%$, неспортсмены – $79,50 \pm 3,2\%$. Они ведут ЗОЖ, но систематически оздоровлением не занимаются. Студентов I типа, признающих высокую ценность ЗОЖ и своего здоровья, больше среди единоборцев ($17,65 \pm 4,6\%$). $10,91 \pm 1,5\%$ студентов-спортсменов и $14,91 \pm 2,8\%$ неспортсменов относятся к III типу, у которых возможно наличие вредных привычек. Обучающихся, относящихся к IV, VI и VIII типу, среди принявших участие в исследовании, выявлено не было. Однако, среди опрошенных респондентов есть те, которые относятся к VII типу и не готовы вести ЗОЖ ($1,14 \pm 0,5\%$ спортсменов и $1,24 \pm 0,9\%$ неспортсменов).

Типология личности студентов спортивного вуза по ориентации на ЗОЖ, % ($P \pm p$)

	Типология личности по ориентации на ЗОЖ							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Спортсмены всех видов спорта, в том числе:	9,09±1,4	77,73±2,0	10,91±1,5	0,00	1,14±0,5	0,00	1,14±0,5	0,00
- циклических видов спорта	9,57±2,7	81,74±3,6	7,83±2,5	0,00	0,87±0,9	0,00	0,00	0,00
- сложно координационных видов спорта	5,71±2,8	80,00±4,8	8,57±3,3	0,00	2,86±2,0	0,00	2,86±2,0	0,00
- единоборств	17,65±4,6	69,12±5,6	11,76±3,9	0,00	0,00	0,00	1,47±1,5	0,00
- спортивных игр	6,91±1,9	77,66±3,0	13,30±2,5	0,00	0,00	0,00	1,06±0,7	0,00
Неспортсмены	3,73±1,5	79,50±3,2	14,91±2,8	0,00	0,62±0,6	0,00	1,24±0,9	0,00

Пропаганда ЗОЖ, прежде всего, строится на формировании у студента ценности здоровья, важности его сохранения и укрепления. Рассматривая ответы на отдельные вопросы анкеты, можно отметить, что респонденты вне зависимости от вида деятельности высоко оценили ценность своего здоровья. При этом количество студентов-спортсменов, давших наивысший балл ценности здоровья в среднем на 7,83% больше, чем студентов неспортсменов. В то же время, среди студентов-спортсменов больше тех, кто готов развиваться не только физически, но и духовно: 46,14±2,4% и 35,00±2,3% соответственно (рис. 1).

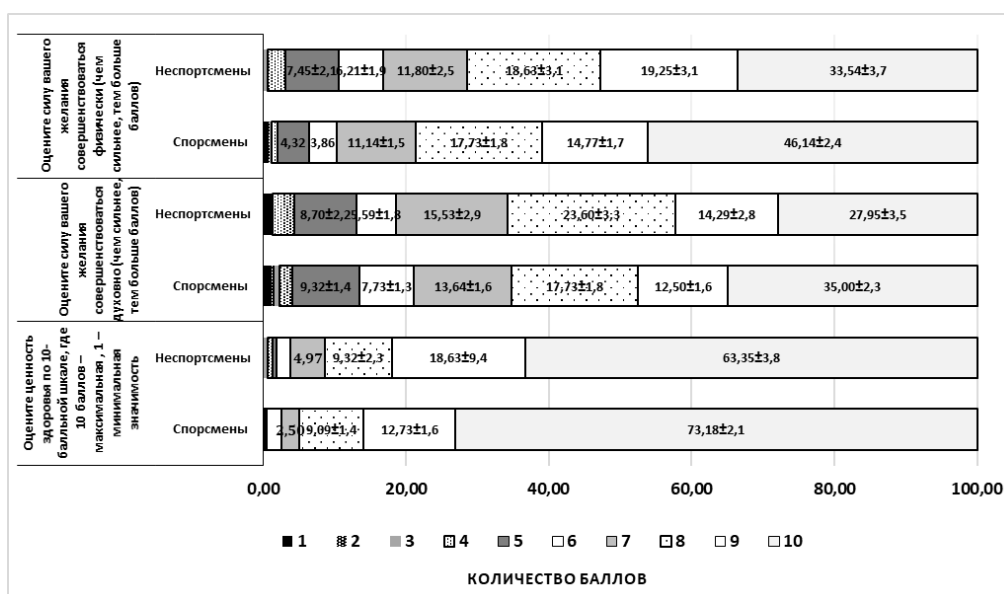


Рис. 1. Субъективная бальная оценка респондентами ценности здоровья, желания совершенствоваться духовно и физически, % ($P \pm p$)

При анализе ответов на вопросы анкеты было выявлено, что, несмотря на высокую оценку ценности здоровья, некоторые студенты совершают здоровьеразрушающие действия (курение, употребление алкоголя). Так при анализе вопросов, связанных с вредными привычками, были получены следующие результаты: большинство студентов (83,72±1,5%) отрицательно относятся к курению; 10,47±1,2% курят иногда в компании; 3,9±0,7% выкуривают менее 1 пачки сигарет в день и 2,33±0,6% выкуривают 1 пачку в день (рис. 2). Данные, полученные относительно вредных привычек, согласуются с результатами исследований Макуниной О.А. и соавторов, которые выявили невысокую распространенность вредных привычек среди студентов вуза физической культуры [8].

Как видно из рис. 2, среди тех респондентов, которые курят, больше всего делают это «иногда в компании». Наибольшая доля таких отмечается в группе спортсменов игровых видов спорта (18,09±2,8%). Можно предположить, что этот факт связан с тем, что в данной группе больше всего представителей командных видов спорта; эти спортсмены длительное время находятся вместе, а также проводят совместно досуг.

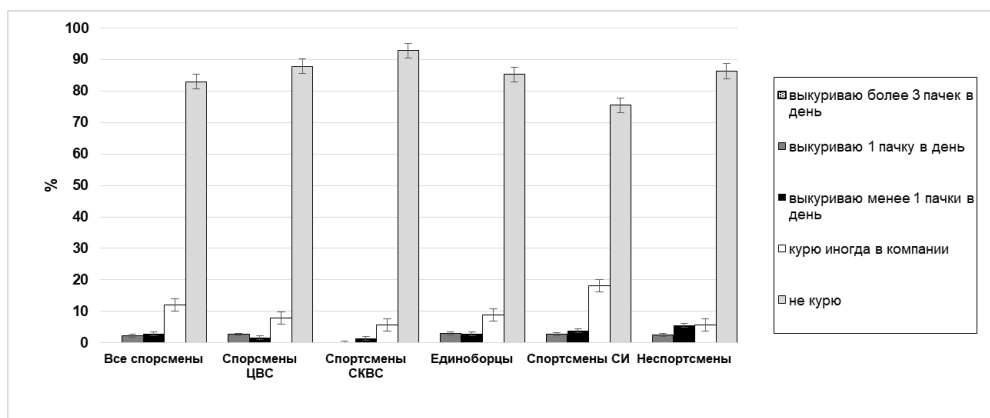


Рис. 2. Распространенность и интенсивность курения среди студентов спортивного вуза, %

Интересен тот факт, что в оценке уровня прикладываемых усилий к попыткам отказа от вредных привычек респонденты разделились во мнении. Практически одинаковое количество респондентов, как среди студентов спортсменов, так и неспортсменов, прикладывают минимальные усилия ($21,59 \pm 2,0\%$ и $24,84 \pm 3,4\%$) и такое же количество ($22,73 \pm 2,0\%$ и $24,84 \pm 3,4\%$) - максимальные усилия к попыткам отказа от вредных привычек.

Ответы на другие вопросы анкеты согласуются с общим результатом характеристик типологии личности к ЗОЖ и не представляют интерес для отдельного детального рассмотрения.

Выводы. Большинство студентов спортивного вуза ($77,73 \pm 2,0\%$ спортсмены, $79,50 \pm 3,2\%$ неспортсмены) относятся ко II (позитивному) типу личности, готовому вести ЗОЖ, но требующему формирования валеологической культуры и вовлечение в систематическую деятельности по самооздоровлению. Количество обучающихся, которые не готовы вести ЗОЖ, минимально ($1,14 \pm 0,5\%$ спортсменов и $1,24 \pm 0,9\%$ неспортсменов).

Как показало исследование, студенты спортивного вуза высоко оценивают ценность своего здоровья, но при этом могут иметь вредные привычки.

Профилактические программы, в том числе и программы по пропаганде ЗОЖ, существующие на сегодняшний день, рассчитаны на широкий круг студентов и не учитывают особенности вида деятельности студента, его настрой по отношению к ЗОЖ. Так у большинства студентов спортивного вуза изначально достаточно высокий уровень физической нагрузки, включающий занятия физической культурой в рамках основной образовательной программы, дополнительных тренировок по виду спорта или самостоятельных индивидуальных тренировок в тренажерных залах. Соответственно вопросы профилактики гиподинамии в программах пропаганды ЗОЖ должны заменяться в первую очередь на более актуальные вопросы, такие как профилактика вредных привычек, рациональное питание и др.

Литература

1. Берчук Р.Ю., Негода И.Г. Исследование установок на здоровый образ жизни студентов // Научные исследования в современном мире. Теория и практика. 2020. №1. С. 46–48.
2. Добротворская С.Г. Психолого-педагогическая оценка готовности студентов к здоровому образу жизни // Образование и саморазвитие. 2008. № 1(7). С. 168–174.
3. Добротворская С.Г., Минкин В.С. Образ жизни студента как фактор сохранения здоровья нации // Казанская наука. 2013. №2. С. 272–277.
4. Ермакова Н.А., Мельниченко П.И., Прохоров Н.И., Тимошенко К.Т., Матвеев А.А., Кочина Е.В., Миннибаев Т.Ш. Образ жизни и здоровье студентов // Гигиена и санитария. 2016. №6. С. 558–563.
5. Захарова Е.А. Ориентирование студентов на здоровый образ жизни // Педагогика и современное образование: традиции, опыт и инновации. 2020. №2. С. 124–126.
6. Кирьянова Л.А., Морозова Л.В. Формирование мотивационных установок на здоровый образ жизни студентов Северо-Западного института управления // Ученые записки университета им. ПФ Лесгафта. 2020. №3(181). С. 213–219.
7. Лазуренко Н.В., Подпоронова Н.Н., Поленова М.Е., Ковальчук О.В., Королева К.Ю. Профилактика табакокурения и формирование здорового образа жизни у учащихся профессиональных учебных заведений // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. №3. С. 405–410.
8. Макунина О.А., Коваленко А.Н., Быков Е.В., Коломиец О.И. Особенности распространения табакокурения и болезней органов дыхания среди студентов-спортсменов города Челябинска // Гигиена и санитария. 2018. №9(97). С. 854–857.

9. Павлють О.В. Здоровьесберегающее поведение студентов, совмещающих обучение и спорт и завершивших спортивную карьеру // Вестник Гродненского государственного университета имени Янки Купалы. Серия 3. Филология. Педагогика. Психология. 2021. №1(11). С. 101–111.
10. Павлють О.В. Сравнительная характеристика здоровьесберегающего поведения студентов-спортсменов и представителей других педагогических специальностей // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия Е. Педагогические науки. 2020. №15. С. 70–77.
11. Тиосова Т.Н. Формирование заинтересованности у студентов в здоровом образе жизни // Интерактивная наука. 2020. №8(54). С. 20–23.
12. Третьякова Н.В. Основы здоровьесбережения: практикум. Екатеринбург: изд-во Рос. гос. проф.-пед. ун-та, 2011. 138 с.
13. Уланова Н.Н. Исследование индивидуальных моделей здоровья студентов медицинского вуза // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2020. Т. 8, №1. С. 69–78.
14. Ярмонова А.А. Особенности отношения к своему здоровью студентов спортсменов // Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни. 2020. С. 209–213.
15. Bennasar-Veny M., Yañez A.M., Pericas J., Ballester L., Fernandez-Dominguez J.C., Tauler P., Aguilo A. Cluster Analysis of Health-Related Lifestyles in University Students // Int J Environ Res Public Health. 2020. №17(5). P. 1776. DOI: 10.3390/ijerph17051776.
16. Gedik Z. Self-compassion and health-promoting lifestyle behaviors in college students // Psychol Health Med. 2019. №24(1). P. 108–114. DOI: 10.1080/13548506.2018.1503692.
17. Mašina T., Madžar T., Musil V., Milošević M. Differences in Health-Promoting Lifestyle Profile Among Croatian Medical Students According to Gender and Year of Study // Acta Clin Croat. 2017. №56(1). P. 84–91. DOI: 10.20471/acc.2017.56.01.13.
18. Soriano-Ayala E., Amutio A., Franco C., Mañas I. Promoting a Healthy Lifestyle through Mindfulness in University Students: A Randomized Controlled Trial // Nutrients. 2020. №12(8). P. 2450. DOI: 10.3390/nu12082450.
19. Trigueros R., Aguilar-Parra J.M., Cangas A.J., López-Liria R., Álvarez J.F. Influence of Physical Education Teachers on Motivation, Embarrassment and the Intention of Being Physically Active During Adolescence // Int J Environ Res Public Health. 2019. №16(13). P. 2295. DOI: 10.3390/ijerph16132295.
20. Trigueros R., Mínguez L.A., González-Bernal J.J., Jahouh M., Soto-Camara R., Aguilar-Parra J.M. Influence of Teaching Style on Physical Education Adolescents' Motivation and Health-Related Lifestyle // Nutrients. 2019. №11(11). P. 2594. DOI: 10.3390/nu11112594.

References

1. Berchuk RJu, Negoda IG. Issledovanie ustanovok na zdorovyj obraz zhizni studentov [Research of attitudes to a healthy lifestyle of students]. Nauchnye issledovanija v sovremennom mire. Teorija i praktika. 2020;46-8. Russian.
2. Dobrotvorskaja SG. Psihologo-pedagogičeskaja ocenka gotovnosti studentov k zdorovomu obrazu zhizni [Psychological and pedagogical assessment of students' readiness for a healthy lifestyle]. Obrazovanie i samorazvitie. 2008;1(7):168-74. Russian.
3. Dobrotvorskaja SG, Minkin VS. Obraz zhizni studenta kak faktor sohraneniya zdorov'ja nacii [Student's lifestyle as a factor of preserving the health of the nation]. Kazanskaja nauka. 2013;272-7. Russian.
4. Ermakova NA, Mel'nichenko PI, Prohorov NI, Timoshenko KT, Matveev AA, Kochina EV, Minnibaev TSh. Obraz zhizni i zdorov'e studentov [Lifestyle and health of students]. Gigiena i sanitarija. 2016;6:558-63. Russian.
5. Zaharova EA. Orientirovanie studentov na zdorovyj obraz zhizni [Orientation of students to a healthy lifestyle]. Pedagogika i sovremennoe obrazovanie: tradicii, opyt i innovacii. 2020;24-126. Russian.
6. Kir'janova LA, Morozova LV. Formirovanie motivacionnyh ustanovok na zdorovyj obraz zhizni studentov Severo-Zapadnogo instituta upravlenija [Formation of motivational attitudes for a healthy lifestyle of students of the Northwestern Institute of Management]. Uchenye zapiski universiteta im. PF Lesgafta. 2020;3(181):213-9. Russian.
7. Lazurenko NV, Podporinova NN, Polenova ME, Koval'chuk OV, Koroleva KJu. Profilaktika tabakokurenija i formirovanie zdorovogo obraza zhizni u uchashhihsja professional'nyh uchebnyh zavedenij [Prevention of tobacco smoking and formation of a healthy lifestyle among students of vocational educational institutions]. Problemy social'noj gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny. 2020;3:405-10. Russian.
8. Makunina OA, Kovalenko AN, Bykov EV, Kolomic OI Osobennosti rasprostraneniya tabakokurenija i boleznj organov dyhanija sredi studentov-sportsmenov goroda Cheljabinska [Features of the spread of tobacco smoking and respiratory diseases among student-athletes of the city of Chelyabinsk]. Gigiena i sanitarija. 2018;9(97):854-7. Russian.

9. Pavljut' OV. Zdorov'esberegajushhee povedenie studentov, sovmeshhajushhih obuchenie i sport i zavershivshih sportivnuju kar'eru [Health-saving behavior of students who combine education and sports and have completed a sports career]. Vestnik Grodnenskogo gosudarstvennogo universiteta imeni Janki Kupaly. Serija 3. Filologija. Pedagogika. Psihologija. 2021;1(11):101-11. Russian.

10. Pavljut' OV. Sravnitel'naja harakteristika zdorov'esberegajushhego povedenija studentov-sportsmenov i predstavitelej drugih pedagogicheskikh special'nostej [Comparative characteristics of health-saving behavior of student-athletes and representatives of other pedagogical specialties]. Vestnik Polockogo gosudarstvennogo universiteta. Serija E. Pedagogicheskie nauki. 2020;15:70-7. Russian.

11. Tiosova TN. Formirovanie zainteresovannosti u studentov v zdorovom obraze zhizni [Formation of students' interest in a healthy lifestyle]. Interaktivnaja nauka. 2020;8(54):20-3. Russian.

12. Tret'jakova NV. Osnovy zdorov'esberezhenija: praktikum [Fundamentals of health saving: a workshop]. Ekaterinburg: Izd-vo Ros. gos. prof.-ped. un-ta; 2011. Russian.

13. Ulanova NN. Issledovanie individual'nyh modelej zdorov'ja studentov medicinskogo vuza [Research of individual models of health of medical university students]. Lichnost' v menjajushhemsja mire: zdorov'e, adaptacija, razvitie. 2020;8(1):69-78. Russian.

14. Jarmonova AA. Osobennosti otnoshenija k svoemu zdorov'ju studentov sportsmenov [Features of attitude to the health of student athletes]. Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptacii, sportivnoj dejatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni. 2020:209-13. Russian.

15. Bennasar-Veny M, Yañez AM, Pericas J, Ballester L, Fernandez-Dominguez JC, Tauler P, Aguilo A. Cluster Analysis of Health-Related Lifestyles in University Students. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(5):1776. DOI: 10.3390/ijerph17051776.

16. Gedik Z. Self-compassion and health-promoting lifestyle behaviors in college students. Psychol Health Med. 2019;24(1):108-14. DOI: 10.1080/13548506.2018.1503692.

17. Mašina T, Madžar T, Musil V, Milošević M. Differences in Health-Promoting Lifestyle Profile Among Croatian Medical Students According to Gender and Year of Study. Acta Clin Croat. 2017;56(1):84-91. DOI: 10.20471/acc.2017.56.01.13.

18. Soriano-Ayala E, Amutio A, Franco C, Mañas I. Promoting a Healthy Lifestyle through Mindfulness in University Students: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2020;12(8):2450. DOI: 10.3390/nu12082450.

19. Trigueros R, Aguilar-Parra JM, Cangas AJ, López-Liria R, Álvarez JF. Influence of Physical Education Teachers on Motivation, Embarrassment and the Intention of Being Physically Active During Adolescence. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(13):2295. DOI: 10.3390/ijerph16132295.

20. Trigueros R, Mínguez LA, González-Bernal JJ, Jahouh M, Soto-Camara R, Aguilar-Parra JM. Influence of Teaching Style on Physical Education Adolescents' Motivation and Health-Related Lifestyle. Nutrients. 2019;11(11):2594. DOI: 10.3390/nu11112594.

Библиографическая ссылка:

Давлетова Н.Х., Тафеева Е.А. Анализ готовности студентов спортивного вуза вести здоровый образ жизни // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/2-1.pdf> (дата обращения: 23.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-2-1*

Bibliographic reference:

Davletova NCH, Tafeeva EA. Analiz gotovnosti studentov sportivnogo vuza vesti zdorovyj obraz zhizni [Analysis of readiness of sport university students to healthy lifestyle]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 23];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/2-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-2-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ХЛОРОФОРМНОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЧАБРЕЦА (ТИМЬЯНА ПОЛЗУЧЕГО) (*THYMUS SERPYLLUM L.*, СЕМЕЙСТВО ЯСНОТКОВЫЕ – *LAMIACEAE*)
(Сообщение II)

Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ****, Г.Т. СУХИХ**, М.В. ВОЛОЧАЕВА**, В.В. ПЛАТОНОВ***, В.А. ДУНАЕВ*,
Ф.С. ДАТИЕВА*****

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

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

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

**** АНО «ФАРМА 2030», рабочий поселок Шаховская,
деревня Судислово, дом 2б часть 2, помещение 2, Московская область, 143700, Россия

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

Аннотация. Цель исследования – получить подробную характеристику химического состава органического вещества травы чабреца (тимьяна ползучего), с привлечением хромато-масс-спектрометрии, подтвердить сведения по данному вопросу, приведенные в научных публикациях по фитотерапии. **Материалы и методы исследования.** Определённое количество порошка подвергли экстракции в аппарате Сокслета при температуре кипения хлороформа. Процесс экстракции закончили при достижении коэффициента преломления хлороформа, равного его исходному значению, что составило 40 часов. Твердый остаток (II) высушили до постоянной массы и подвергли экстракции хлороформом при его температуре кипения. Хлороформ отогнали с использованием вакуумного роторного испарителя. Полученный экстракт охладили до постоянной массы и взвесили, определив его выход (масс. % от исходного сырья). Химический состав хлороформного экстракта был изучен методом хромато-масс-спектрометрии при следующих условиях: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения GCMS Solution 4.11. Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронная ионизация, диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да. Приведены результаты исследования химического состава хлороформного экстракта – продукта последовательной исчерпывающей экстракции (n-гексан, хлороформ, этанол) травы чабреца (тимьяна ползучего). Методом хромато-масс-спектрометрии в его составе идентифицировано 101 индивидуальное соединение, для которых полученным масс-спектрами структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. **Результаты и их обсуждение.** Основу хлороформного экстракта составляют углеводороды (масс. % от экстракта) – 48,90, в которых на долю терпенов приходится 13,62 (масс. % от углеводов); спирты – 28,71; сложные эфиры – 6,45; стерины – 6,02 и фенолы (тимол, карвакрол) – 4,09 (масс. % от экстракта). Также присутствуют кремний органические соединения, карбоновые кислоты, кетоны, альдегиды и фуранпроизводное, в количестве – 2,52; 2,47; 0,66; 0,14 и 0,03 (масс. % от экстракта), соответственно. Значительное содержание хлороформом экстракте сложных по структуре углеводов, терпенов, сложных эфиров, стеринов, фенолов, представленных тимолом и карвакролом, полиненасыщенных жирных карбоновых кислот, непредельных спиртов, включая фитол, с учетом соотношения *dl- α -Tocopherol*, *β -Sitosterol*, терпенов, непредельных жирных карбоновых кислот и спиртов, алкинов, алкенов, моноцикло-, бицикло- трициклоалканов и алкенов позволяет заключить, что фармакологическое действие изученного экстракта травы чабреца определяется присутствием в нем указанных групп соединений. **Заключение.** Впервые получена более детальная информация химического состава хлороформного экстракта – продукта последовательной исчерпывающей экстракции травы чабреца (тимьяна ползучего), значительно расширившая знания о вещественном составе его органического вещества, особенно, об одной из составных частей последнего – эфирного масла. Обогащенность хлороформного экстракта тимолом, карвакролом, терпенами, азаулунами, моно-, би-, три- и тетрациклическими углеводородами, алкинами, алкенами, сложными эфирами и спиртами, непредельными жирными карбоновыми кислотами, витамином E и другими стеринами, определяет специфичность и направленность фармакологического действия хлороформного экстракта травы чабреца в широком спектре заболеваний.

Ключевые слова: чабрец, экстракция, хлороформный экстракт, масс-спектрометрия.

CHEMICAL COMPOSITION OF THE CHLOROFORM EXTRACT OF THE HERB OF THYME
(Creeping Thyme) (THYMUS SERPYLLUM L., FAMILY LIGHT - LAMIACEOE)
(Report II)

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

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

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

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

^{****} ANO "PHARMA 2030", working settlement Shakhovskaya,

village Sudislovo, building 2b part 2, room 2, Moscow region, 143700, Russia

^{*****} IMBI of the 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 obtain a detailed description of the chemical composition of the organic matter of thyme herb (creeping thyme), using chromatography-mass spectrometry, to confirm the information on this issue given in scientific publications on phytotherapy. **Materials and research methods.** A certain amount of the powder was subjected to extraction in a Soxhlet apparatus at the boiling point of chloroform. The extraction process was completed when the refractive index of chloroform was equal to its initial value, which was 40 hours. The solid residue (II) was dried to constant weight and subjected to extraction with chloroform at its boiling point. Chloroform was distilled off using a vacuum rotary evaporator. The resulting extract was cooled to constant weight and weighed, determining its yield (wt % of the starting material). The chemical composition of the chloroform extract was studied by gas chromatography-mass spectrometry under the following conditions: a GC-2010 gas chromatograph connected to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer controlled by the GCMS Solution 4.11 software was used. The analytical signals were recorded with the following parameters of the mass spectrometer: the temperature of the transition line and the ion source was 280 and 250 ° C, respectively, electronic ionization, the range of recorded masses was from 50 to 500 Da. The results of the study of the chemical composition of the chloroform extract - the product of sequential exhaustive extraction (n-hexane, chloroform, ethanol) of the herb of thyme (creeping thyme) are presented. By the method of gas chromatography-mass spectrometry, 101 individual compounds were identified in its composition. For them, the mass spectra of the structural formulas were obtained and the calculation of the structural-group composition of the extract was performed. **Conclusions.** For the first time, more detailed information was obtained on the chemical composition of the chloroform extract - the product of the consistent exhaustive extraction of the herb of thyme (creeping thyme). This significantly expanded knowledge about the material composition of its organic matter, especially about one of the constituent parts of the latter - essential oil. The enrichment of the chloroform extract with thymol, carvacrol, terpenes, azulenes, mono-, bi-, tri- and tetracyclic hydrocarbons, alkynes, alkenes, esters and alcohols, unsaturated fatty carboxylic acids, vitamin E and other sterols determines the specificity and direction of the pharmacological action of the chloroform extract thyme herbs in a wide range of diseases.

Keywords: thyme, extraction, chloroform extract, mass spectrometry.

Цель исследования – получить подробную характеристику химического состава органического вещества травы чабреца (тимьяна ползучего), с привлечением хромато-масс-спектрометрии, подтвердить сведения по данному вопросу, приведенные в научных публикациях по фитотерапии, а также расширить наши знания, с учетом вновь полученных данных, о количественном содержании, структуре молекул, природе их углеродного скелета и функциональных группах, определяющих основные направления фармакологического действия препаратов на основе травы чабреца.

Введение. Чабрец (тимьян ползучий) – *Thymus serpyllum L.*, семейство яснотковые – *Lamiaceae* – многолетний стелющейся полукустарник, образующий дерновники. Стебли стелющиеся, в нижней части деревянистые, красно-бурые, несущие многочисленные цветоносные и олиственные веточки высотой до 15 см [1-3, 5, 6, 11, 13, 16].

Материалы и методы исследования. Высушенные облиственные веточки травы чабреца (тимьяна ползучего) размолоты в лабораторной фарфоровой шаровой мельнице, полученный порошок просеяли, с целью удаления толстых деревянных стеблей, после чего определенное количество порошка подвергли экстракции в аппарате Сокслета при температуре кипения хлороформа (вторая стадия процесса). Процесс экстракции закончили при достижении коэффициента преломления хлороформа, равного его исходному значению, что составило 40 часов. Твердый остаток (II) высушили до постоянной массы и подвергли экстракции хлороформом при его температуре кипения в течение 40 часов до достижения значения коэффициента преломления равного исходному.

Хлороформ отогнали с использованием вакуумного роторного испарителя, получив тёмно-зелёный маслянистый экстракт, который для полного удаления экстракта дополнительно выдержали в вакуумном сушильном шкафу. Полученный экстракт охладили до постоянной массы и взвесили, определив его выход (масс. % от исходного сырья).

Химический состав хлороформного экстракта был изучен методом хромато-масс-спектрометрии при следующих условиях: использовался газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

Идентификация и количественное определение содержания соединений проводились при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280 °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 [14, 15].

Хроматограмма хлороформного экстракта дана на рис. 1.

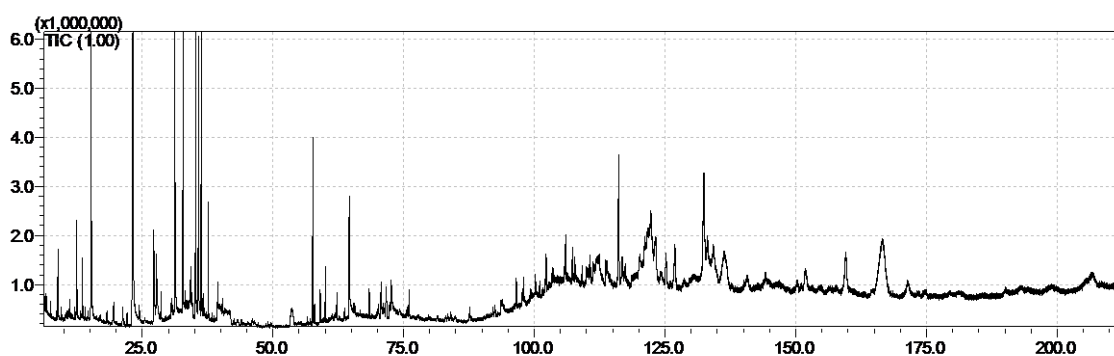


Рис. Хроматограмма

Перечень соединений, идентифицированных в экстракте, их количественное содержание, приведены в табл. 1, данные которой были использованы для расчета структурно-группового состава экстракта.

Таблица

Список соединений

1	6.613	0,07	<i>Benzene, 1,2-dimethyl-</i>
2	6.653	0,06	<i>Benzene, 1,4-dimethyl-</i>
3	7.411	0,1	<i>Benzene, 1,3-dimethyl-</i>
4	8.881	0,42	<i>.alpha.-Pinene</i>
5	9.499	0,06	<i>Santolina triene</i>
6	10.409	0,02	<i>Tetracyclo[3.3.1.1(3,7).0(2,4)]decane</i>
7	10.560	0,02	<i>1,3,6-Heptatriene, 5-methyl-</i>
8	10.873	0,03	<i>1-Octen-3-ol</i>
9	11.073	0,1	<i>.beta.-Pinene</i>
10	12.063	0,06	<i>Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethylidene)-</i>
11	12.381	0,57	<i>p-Cymene</i>
12	12.523	0,11	<i>Cyclohexene, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-, (S)-</i>
13	12.612	0,15	<i>Eucalyptol</i>
14	13.189	0,03	<i>.beta.-Ocimene</i>
15	13.594	0,31	<i>.gamma.-Terpinene</i>
16	14.105	0,07	<i>Cyclohexanol, 1-methyl-4-(1-methylethenyl)-, cis-</i>
17	14.630	0,03	<i>Ethyl 2-(5-methyl-5-vinyltetrahydrofuran-2-yl)propan-2-yl carbonate</i>
18	15.046	0,03	<i>Oxalic acid, isobutyl nonyl ester</i>
19	15.203	15,13	<i>1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-</i>
20	16.982	0,04	<i>Camphor</i>

Продолжение таблицы

21	18.277	0,09	<i>endo-Borneol</i>
22	19.387	0,06	<i>Butanoic acid, 3-hexenyl ester, (E)-</i>
23	19.526	0,25	<i>.alpha.-Terpineol</i>
24	21.251	0,17	<i>3,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (Z)-</i>
25	22.097	0,16	<i>cis-Verbenol</i>
26	23.174	10,79	<i>2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, (Z)-</i>
27	24.426	0,19	<i>Citral</i>
28	27.203	2,17	<i>Thymol</i>
29	27.707	1,92	<i>Карвакрол</i>
30	28.594	0,31	<i>Cyclohexane, 1-ethenyl-1-methyl-2-(1-methylethenyl)-4-(1-methylethylidene)-</i>
31	30.579	0,35	<i>Neric acid</i>
32	30.879	0,09	<i>.alpha.-Cubebene</i>
33	31.229	4,88	<i>(R)-lavandulyl acetate</i>
34	31.593	0,04	<i>10,12-Tricosadiynoic acid</i>
35	32.807	3,4	<i>Bicyclo[5.2.0]nonane, 2-methylene-4,8,8-trimethyl-4-vinyl-</i>
36	33.244	0,11	<i>.beta.-Copaene</i>
37	33.577	0,06	<i>Caryophyllene-(II)</i>
38	34.231	0,9	<i>Bicyclo[7.2.0]undec-4-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-</i>
39	34.395	0,34	<i>Alloaromadendrene</i>
40	34.999	0,08	<i>.alfa.-Copaene</i>
41	35.209	4,26	<i>1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [S-(E,E)]-</i>
42	35.747	2,86	<i>.gamma.-Elemene</i>
43	36.281	2,41	<i>Bicyclo[7.2.0]undec-3-ene, 4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R-(1R*,4Z,9S*)]-</i>
44	36.487	0,18	<i>Isoledene</i>
45	36.676	0,25	<i>Naphthalene, 1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)-</i>
46	36.935	0,15	<i>1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [S-(E,E)]-</i>
47	37.630	1,04	<i>cis-.alpha.-Bisabolene</i>
48	38.341	0,11	<i>Butanoic acid, 3,7-dimethyl-2,6-octadienyl ester, (E)-</i>
49	38.668	0,05	<i>trans-Sesquisabinene hydrate</i>
50	39.438	0,39	<i>1H-Cycloprop[e]azulen-7-ol, decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene-, [1ar-(1a.alpha.,4a.alpha.,7.beta.,7a.beta.,7b.alpha.)]-</i>
51	40.368	0,15	<i>2,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate, (E)-</i>
52	43.981	0,08	<i>Cubenol</i>
53	56.537	0,07	<i>9-Eicosyne</i>
54	57.168	0,05	<i>2-Hexadecene, 3,7,11,15-tetramethyl-, [R-[R*,R*-(E)]]-</i>
55	57.619	2,07	<i>3-Octadecyne</i>
56	57.968	0,24	<i>Z-28-Heptatriaconten-2-one</i>
57	59.049	0,38	<i>7-Octadecyne, 2-methyl-</i>
58	60.006	0,56	<i>7-Octadecyne, 3-methyl-</i>
59	62.256	0,38	<i>Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-</i>
60	63.671	0,11	<i>Dibutyl phthalate</i>
61	64.604	1,84	<i>n-Hexadecanoic acid</i>
62	65.749	0,08	<i>Sulfurous acid, 2-propyl undecyl ester</i>
63	68.440	0,27	<i>Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-</i>
64	69.917	0,07	<i>Acetic acid, trifluoro-, dodecyl ester</i>
65	70.679	0,76	<i>Phytol</i>
66	71.664	0,59	<i>1,E-11,Z-13-Octadecatriene</i>
67	72.315	0,24	<i>9,12-Octadecadienoic acid (Z,Z)-</i>
68	72.651	0,77	<i>9,12,15-Octadecatrien-1-ol, (Z,Z,Z)-</i>
69	75.654	0,16	<i>1-Eicosene</i>
70	76.042	0,39	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
71	83.439	0,08	<i>Bromoacetic acid, tridecyl ester</i>
72	84.002	0,1	<i>2-methyltetracosane</i>
73	87.649	0,2	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>

74	92.095	0,12	<i>n-Nonadecanol-1</i>
75	92.446	0,16	<i>Heptacosane, 1-chloro-</i>
76	96.565	0,36	<i>Cyclononasiloxane, dodecamethyl-</i>
77	97.687	0,22	<i>Hexadecane-1,2-diol</i>
78	97.939	0,36	<i>2-methylpentacosane</i>
79	99.320	0,11	<i>Eicosen-1-ol, cis-9-</i>
80	100.222	0,23	<i>9,19-Cyclolanost-23-ene-3,25-diol, 3-acetate, (3.beta.,23E)-</i>
81	101.033	0,15	<i>2-methylhexacosane</i>
82	101.967	0,14	<i>9-Tricosene, (Z)-</i>
83	102.245	0,56	<i>Cyclononasiloxane, eicosamethyl-</i>
84	105.970	0,59	<i>Tritetracontane</i>
85	107.260	0,41	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
86	107.736	0,26	<i>1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-, propanoate</i>
87	109.159	0,24	<i>Tetrapentacontane</i>
88	110.492	0,27	<i>Heitetracontane</i>
89	110.696	0,42	<i>5,9,13-Pentadecatrien-2-one, 6,10,14-trimethyl-, (E,E)-</i>
90	113.658	0,36	<i>Cyclodecasiloxane, heieicosanemethyl-</i>
91	116.127	2,78	<i>Dotetracontane</i>
92	116.826	0,77	<i>Tricyclo[2.2.1.0(2,6)]heptane, 1,7-dimethyl-7-(4-methyl-3-pentenyl)-, (-)-</i>
93	126.894	1,54	<i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate</i>
94	132.403	4,5	<i>Tetratetracontane</i>
95	133.090	2,69	<i>dl-.alpha.-Tocopherol</i>
96	136.309	3,58	<i>Hentriacontane</i>
97	140.682	0,99	<i>2-methylheptacosane</i>
98	144.255	0,62	<i>Sulfurous acid, pentadecyl 2-propyl ester</i>
99	151.896	1,17	<i>.beta.-Sitosterol</i>
100	159.569	2,21	<i>Tripentacontane</i>
101	166.568	9,08	<i>Tetrapentacontane</i>

Химический состав хлороформного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего), как и в случае *n*-гексанового (сообщение I), характеризуется значительным содержанием различных по структуре углеводов, составляющих (масс. % от экстракта) – 48,90, в которых – 6,66% – терпенов, или 13,62 (масс. % от углеводов). Терпены представлены: *α-Pineh*, *γ-Terpinen*, *α-Cubeben*, *α*- и *β-Copaen*, *γ-Element*, *cis-α-Bisabolen*, *Camphor*, *Citral*, *Caryophyllen* их производными: *endo-Borneol*, *α-Terpineol*, *cis-Verbenol*, *Cubenil* и др.

В целом состав углеводородной фракции экстракта следующий (масс. % от углеводов): терпены – 13,62; алкины – 6,30, алкены – 2,09; *n*-алкины+изоалканы – 32,43; арены – 0,98; моноцикло-, бицикло- и трициклоалканы, алкены – 44,58.

Алкины (C_{18} , C_{19} , C_{20}): *3-octadecyn*; *7-octadecyn*, *2-methyl*; *7-octodecyn*, *3-methyl*; *9-eicosyn*. *Алкены*: *1-eicosen*; *1.E-11,z-13-octadecatrien*, *9-Tricosen*; *арены*: *o*-, *n*- и *m-Xylen*, *Naphthalen*, *1,2,3,5,6,8a-hexahydro-4,7-dimethyl-1-(1-methylethyl)-, (1S-cis)*; *циклогексаны*, *циклогексены*: *1.6-cyclodecadien*, *1-methyl-methylen-8-(1-methylethyl)-, [S(E,E)*; *cyclohexen*, *1-methyl-4-4(1-methylethyliden): cycloheene*, *1-methyl-4-(1-methylethenyl)-(S)*; *Bicyclo[5.2.0] nonan*, *2-methyl-4,8,8-trimethyl-4-vinyl*; *Bicyclo [7.2.0]undec-3-ene,4,11,11-trimethyl-8-methylene-, [1R⁴Z,9S⁴J]*: *Teracyclo [3.3.1.1(3,7)]-0-(2,4) decan*; *Tricyclo [2/2/1/0 (2,6)] heptan*, *1,7-dimethyl-7-(4-methyl-3-pentenyl)-, (-)*; и другие; *n*- и *изоалканы* имеют углеводородной цепи от (C_{27} до C_{54}) углеродных атомов.

Состав спиртов характеризуется доминированием непредельных соединений (C_8 , C_{10} , C_{18} , C_{20}), содержащих 1-3 двойных связей: *1-octen-3-ol*, *1,6-Octadein-3-ol*, *3,7-dimethyl*, *2,6-Octadien-1-ol, (Z)* *3,7-dimethyl*, *3,6-Octadien-1-ol, 3,7-dimethyl(Z)*; *9,12,15-Octadecatrien-1-ol, (Z,Z,Z)*; *Eicosen-1-ol, cis-9*; а также – *Phytol*; имеются двухатомные спирты: *n-Hexadecan-1,2-diol* (C_{16}); производные свулена, замещенные группой – OH: *1H-Cycloprop[1] azulen-7-ol*, *decahydro-1,1,7-trimethyl-4-methylene,-[1ar-(1.a.a., 4a.a., 7.β., 7b.a.)]*.

Карбоновые кислоты представлены: *Neric acid*. *H-Hexadecanoic acid*, на которую приходится 74,49 (масс. % от кислот); *9,12-Octadecanoic acid (Z,Z)* и *10,12-Tricosadiynoic acid*.

Хлороформ экстрагирует из органического вещества травы чабреца незначительный набор фенолов, представленных тимолом и карвакролом, а также стероинов: *β-Sitosterol*, *dl-α-Tocopherol*, *Cholest-5-*

en-3-ol (3.β.) – carbonochloridat; 9,19-Cyclolanost-23-ene-3,25-diol, 3-acetot, (3.β., 23E); Alloaromadendrene и trans-Sesguisabinen hydrat. Среди стероидов преобладают (масс. % от суммы стероидов): *β-Sitosterol – 19,44; dl-α-Tocopherol – 44,68 и Cholest-5-en-3-ol, (3.β.)-, carbonochloridat – 25,28*; особенно важным является наличие в экстракте, наряду с непредельными жирными кислотами, а также спиртами, *dl-α-Tocopherol* (витамин E), защищающий данные кислоты и спирты от пероксидазного окисления в живом организме. Эту же роль играют фенолы – тимол и карвакрол.

Несущественно содержание кетонов и альдегидов, представленных соединениями: *5,9,13-Pentadecatrien-2-one, 6,10,14-trimethyl-, (E,E); Z-28-Heptatriaconten-1-on; Citral*; из фуранпроизводных идентифицирован только: *Ethyl-2(5methyl-5-vinyltetrahydrofuran-2-yl) propan-2-yl carbonat – 0,03* (масс. % от экстракта).

Сложные эфиры образованы: *Oxalic, Butanoic, Accitic, Bromacetic, Sulfurous acid* и различными по структуре спиртами, например: *2,6-octadien-1-ol, trifluoro-, dodecyl ester, isobutyl nonyl ester, 1,6-Octadien-3-ol, pentadecyl-z-propyl ester*; до 75,66 (масс. % от суммы эфиров) приходится на: *(R)-Javandulyl acetat*.

Особенностью химического состава хлороформного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) является наличие существенного количества – 2,52 (масс. % от экстракта) кремнийорганических соединений типа: *Cyclodecasiloxane, eicosmethyl, Cyclononasiloxane octadecamethyl* и др., а также отсутствие гликозидов, гетероциклических форм азота и серы, что было отмечено для н-гексанового экстракта.

Можно сделать вывод, что н-гексан и хлороформ в составе органического вещества травы чабреца извлекают, в основном, компоненты эфирного масла, обогащенного тимолом, карвакролом, широкой гаммой терпенов, алкинов, алкенов, моно-, би-, три- и тетрациклических углеводородов, азуленов, небольшим набором стероидов, непредельных жирных карбоновых кислот, различными по составу эфирами и спиртами.

Следовательно, именно этот набор соединений определяет специфичность и направленность фармакологического действия н-гексанового и хлороформного экстрактов травы чабреца [4, 7-9, 10, 12, 17, 18].

Заключение. Впервые получена более детальная информация химического состава хлороформа экстракта – продукта последовательной исчерпывающей экстракции травы чабреца (тимьяна ползучего), значительно расширившая знания о вещественном составе его органического вещества, особенно, об одной из составных частей последнего – эфирного масла. Обогащенность хлороформного экстракта тимолом, карвакролом, терпенами, азуленами, моно-, би-, три- и тетрациклическими углеводородами, алканами, алкенами, сложными эфирами и спиртами, непредельными жирными карбоновыми кислотами, витамином E и другими стероидными, определяет специфичность и направленность фармакологического действия хлороформного экстракта травы чабреца в широком спектре заболеваний.

Литература

1. Булавин И.В. Морфолого-анатомическая и генетическая характеристика некоторых сортов чабреца из коллекции никитского ботанического сада // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2020. Т. 6 (72), № 4. С. 24–35.
2. Бязиева Х.Г.В. Применение чабреца в народе и в медицине // Студенческий. 2021. № 22-1 (150). С. 80–81.
3. Гагуева А.У., Курбанов А.М., Степанова Э.Ф. Способ получения жидкого экстракта чабреца. Патент на изобретение RU 2684780 C1, 15.04.2019. Заявка № 2018119074 от 23.05.2018.
4. Гагуева А.У., Степанова Э.Ф. Лекарственные препараты отхаркивающего действия. роль растительных источников в терапии кашля: изученность, ассортимент, востребованность // Астраханский медицинский журнал. 2018. Т. 13, № 4. С. 23–31.
5. Григорян К.М., Саргсян М.П., Овсепян В.В. Микробиологическая безопасность и антибактериальная активность сушеной травы чабреца, произрастающей в Армении. В сборнике: Научный и инновационный потенциал развития производства, переработки и применения эфиромасличных и лекарственных растений. Материалы Международной научно-практической конференции. Научный редактор В.С. Паштецкий. Ответственные редакторы Л.А. Радченко, Н.В. Невкрытая. 2019. С. 220–221.
6. Ермолаев И.И., Еканина С.В. Сравнительная оценка количественного содержания тимола в жидких экстрактах, полученных из тимьяна обыкновенного травы и тимьяна ползучего (чабреца) травы // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2021. № 2. С. 21–27.
7. Кароматов И.Д., Асадова Ш.И. Лекарственное растение чабрец обыкновенный // Биология и интегративная медицина. 2017. № 11. С. 168–178.
8. Койшыманов Т.Т. Оптимизация внешних условий культивирования каллусов *Thymus serpyllum* L.-чабреца лекарственного. В сборнике: Фундаментальные и прикладные исследования: от теории к практике. Материалы II международной научно-практической конференции, приуроченной ко Дню российской науки. Воронежский экономико-правовой институт, Баткенский государственный университет, 2018. С. 220–222.

9. Маскурова Ю.В., Лалиева З.В., Гайворонская Т.В., Рисованная О.Н. Повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта на фоне психоэмоционального напряжения // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 146.
10. Платонов В.В., Валентинов Б.Г., Сухих Г.Т., Дунаев В.А., Волочаева М.В., Франкевич В.Е. Химический состав n-гексанового экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) (*Thymus serpyllum L.*, семейство яснотковые – *Lamiaceae*) (сообщение I) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №5. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-2.pdf> (дата обращения: 10.09.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-2
11. Тарасова В.Н. Аналитическая характеристика пектиновых веществ травы чабреца. В сборнике: Поколение будущего: Взгляд молодых ученых- 2017. Сборник научных статей 6-й Международной молодежной научной конференции. В 4-х томах. Ответственный редактор А.А. Горохов. 2017. С. 119–121.
12. Фурман Ю.В., Хвостовой В.В., Быканова А.М. Окислительная по активность экстрактов лекарственных трав // Российская наука и образование сегодня: проблемы и перспективы. 2018. № 6 (25). С. 36–38.
13. Хазиев Р.Ш., Гатиятуллина И.Р., Гумаров Р.Р., Елизарова Е.С. Новые подходы к стандартизации травы чабреца. В сборнике: Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья. Материалы VIII Всероссийской конференции с международным участием / Под ред. Н.Г. Базарновой, В.И. Маркина. 2020. С. 127–129.
14. Хадарцев А.А., Платонов В.В., Белозерова Л.И. Хромато-масс-спектрометрия хлороформного экстракта гуминовых кислот сапропеля азовской поймы, Краснодарского края (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 200–203. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583.
15. Хадарцев А.А., Сухих Г.Т., Платонов В.В., Волочаева М.В., Дунаев В.А., Датиева Ф.С. Адсорбционная жидкостная хроматография хлороформного элюата этанольного экстракта зелёных грецких орехов+листья (*Juglans Regia L.*, семейство ореховые – *Juglandaceae*) (сообщение III) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 93–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96.
16. Щербаков Д.М. Исследование состава эфирных масел чабреца. В сборнике: химия и химическая технология в XXI веке. Материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.Г. Стромберга. Томск, 2020. С. 628–629.
17. Anonymous. thumi-herba (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herba/thumi-herba>) (англ). European Medicines Agency (17 September 2018) (Дата обращения 26 сентября 2019).
18. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Herba Thymi (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/js/2200e/28.html>). apps.who.int (Дата обращения 26 сентября 2019).

References

1. Bulavin IV. Morfoloġo-anatomicheskaġa i geneticheskaġa harakteristika nekotoryh sortov chabreca iz kollekcii nikitskogo botanicheskogo sada [Morphological-anatomical and genetic characteristics of some thyme varieties from the collection of the Nikitsky Botanical Garden]. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologija. Himija. 2020;6 (72): 24-35. Russian.
2. Bjazieva HGV. Primenenie chabreca v narode i v medicine [The use of thyme in the people and in medicine]. Studencheskij. 2021;22-1 (150):80-1. Russian.
3. Gagueva AU, Kurbanov AM, Stepanova JeF. sposob poluchenija zhidkogo jekstrakta chabreca [method of obtaining liquid thyme extract]. Russian Federation Patent na izobrenenie RU 2684780 C1, 15.04.2019. Zajavka № 2018119074 ot 23.05.2018. Russian.
4. Gagueva AU, Stepanova JeF. Lekarstvennye preparaty otharkivajushhego dejstvija. rol' rastitel'nyh istochnikov v terapii kashlja: izuchennost', assortiment, vstrebovannost' [Expectorant drugs. the role of herbal sources in cough therapy: study, assortment, demand]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2018;13(4):23-31. Russian.
5. Grigorjan KM, Sargsjan MP, Ovsepjan VV. Mikrobiologicheskaja bezopasnost' i antibakterial'naja aktivnost' sushennoj travy chabreca, proizrastajushhej v Armenii [Microbiological safety and antibacterial activity of dried thyme grass growing in Armenia. In the collection: Scientific and innovative potential for the development of production, processing and application of essential oil and medicinal plants]. V sbornike: Nauchnyj i innovacionnyj potencial razvitiya proizvodstva, pererabotki i primeneniya jefiromaslichnyh i lekarstvennyh rastenij. Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-praktičeskoj konferencii. Nauchnyj redaktor V.S. Pashtekij. Otvetstvennye redaktory L.A. Radchenko, N.V. Nevkrytaja; 2019. Russian.
6. Ermolaev II, Ekanina SV. Sravnitel'naja ocenka kolichestvennogo soderžanija timola v zhidkih jekstraktah, poluchennyh iz tim'jana obyknovennogo travy i tim'jana polzuchego (chabreca) travy [omparative assessment of the quantitative content of thymol in liquid extracts obtained from common thyme grass and creeping thyme (thyme) grass]. Izvestija GGTU. Medicina, farmacija. 2021;2:21-7. Russian.
7. Karomatov ID, Asadova ShI. Lekarstvennoe rastenie chabrec obyknovennyj [Medicinal plant thyme ordinary]. Biologija i integrativnaja medicina. 2017;11:168-78. Russian.

8. Kojshymanov TT. Optimizacija vnesnih uslovij kultivirovanija kallusov *Thymus serpyllum* L.-chabreca lekarstvennogo [Optimization of external conditions of cultivation of *Thymus serpyllum* L.-thyme medicinal. In the collection]. V sbornike: Fundamental'nye i prikladnye issledovanija: ot teorii k praktike. Materialy II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, priurochennoj ko Dnju rossijskoj nauki. Voronezhskij jekonomiko-pravovoj institut, Batkenskij gosudarstvennyj universitet; 2018.. Russian.

9. Maskurova JuV, Lalieva ZV, Gajvoronskaja TV, Risovannaja ON. Povyshenie jeffek-tivnosti lechenija vospalitel'nyh zabolevanij parodonta na fone psihojemocional'nogo naprjazhenija [Improving the effectiveness of treatment of inflammatory periodontal diseases against the background of psychoemotional stress]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2018;6:146. Russian.

10. Platonov VV, Valentinov BG, Sukhikh GT, Dunaev VA, Volochaeva MV, Frankevich VE. Himicheskij sostav n-geksanovogo jekstrakta travy chabreca (tim'jana polzuchego) (*Thymus serpyllum* L., semejstvo jasnotkovye – Lamiaceae) (soobshhenie I) [Chemical composition of n-hexane extract of thyme herb (creeping thyme) (*Thymus serpyllum* L., family of clear-flowered lamiaceae) (message I)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Sep 10];5 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-2

11. Tarasova VN. Analiticheskaja harakteristika pektinovyh veshhestv travy chabreca [Analytical characteristics of the pectin substances of thyme grass]. V sbornike: Pokolenie budushhego: Vzglyad molodyh uchenyh- 2017. *Sbornik nauchnyh statej 6-j Mezhdunarodnoj molodezhnoj nauchnoj konferencii*. V 4-h tomah. Otvetstvennyj redaktor AA. Gorohov; 2017. Russian.

12. Furman JuV, Hvostovoj VV, Bykanova AM. Okislitel'naja po aktivnost' jekstraktov lekarstvennyh trav [Oxidative activity of extracts of medicinal herbs]. *Rossijskaja nauka i obrazovanie segodnja: problemy i perspektivy*. 2018;6 (25):36-8. Russian.

13. Haziev RSh, Gatijatullina IR, Gumarov RR, Elizarova ES. Novye podhody k standartiza-cii travy chabreca [New approaches to the standardization of thyme grass]. V sbornike: Novye dostizhenija v himii i himicheskoi tehnologii rastitel'nogo syr'ja. Materialy VIII Vserossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Pod red. NG. Bazarnovoj, VI. Markina; 2020. Russian.

14. Khadartsev AA, Platonov VV, Belozerova LI. Hromato-mass-spektrometrija hlороformnogo jekstrakta guminovyh kislot saptopelja azovskoj pojmy, Krasnodarskogo kraja (kratkoe soobshhenie) [Chromatography-mass spectrometry of chloroform extract of humic acids of saptopel of the Azov floodplain, Krasnodar Krai (brief report)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2017;2:200-3. DOI: 10.12737/article_5947c7e65909e7.52978583. Russian.

15. Khadartsev AA, Sukhikh GT, Platonov VV, Volochaeva MV, Dunaev VA, Datieva FS. Adsorbtsionnaya zhidkostnaya khromatografiya khlorоformnogo elyuata etanol'nogo ekstrakta zelenykh gretskikh orekhov+list'ya (*Juglans Regia* L., semejstvo orekhovye – Juglan-dacere) (soobshchenie III) [Adsorption liquid chromatography of the chloroform eluate of ethanol extract of green walnces nuts + leaves (*Juglans regia* L., family nut - juglandacere) (Report III)]. *Journal of New Medical Technologies*. 2021;2:93-6. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-93-96. Russian.

16. Shherbakov DM. Issledovanie sostava jefirnyh masel chabreca. V sbornike: himija i himicheskaja tehnologija v XXI veke [Investigation of the composition of thyme essential oils. In the collection: chemistry and chemical technology in the XXI century]. Materialy XXI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii studentov i molodyh uchenyh imeni vydajushhihsja himikov LP. Kuljova i NM. Kizhnera, posvjashhennoj 110-letiju so dnja rozhdenija professora A.G. Stromberga. Tomsk; 2020. Russian.

17. Anonymous. thumi-herba (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herba/thumi-herba>) (angl). European Medicines Agency (17 September 2018) (Data obrashhenija 26 sentjabrja 2019).

18. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1: Herba Thymi (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/js/2200e/28.html>). apps.who.int (Data obrashhenija 26 sentjabrja 2019).

Библиографическая ссылка:

Валентинов Б.Г., Сухих Г.Т., Волочаева М.В., Платонов В.В., Дунаев В.А., Дати́ева Ф.С. Химический состав хлороформного экстракта травы чабреца (тимьяна ползучего) (*Thymus serpyllum* L., семейство яснотковые – Lamiaceae) (сообщение II) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-1.pdf> (дата обращения: 08.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-1*

Bibliographic reference:

Valentinov BG, Sukhikh GT, Volochaeva MV, Platonov VV, Dunaev VA, Datieva FS. Himicheskij sostav hlороformnogo jekstrakta travy chabreca (tim'jana polzuchego) (*Thymus serpyllum* L., semejstvo jasnotkovye – Lamiaceae) (soobshhenie II) [Chemical composition of the chloroform extract of the herb of thyme (creeping thyme) (*thymus serpyllum* L., Family light - Lamiaceae) (report II)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Nov 08];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-1

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ ЛЕГКИХ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.И. СУББОТИНА, А.Н. КУПРИНА, О.Н. БОРИСОВА

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

Аннотация. *Цель исследования* – изучить особенности неспецифических патоморфологических изменений в ткани легких, формирующихся при аденокарциноме молочной железы с учетом наличия метастазов в лимфоузлы средостения. **Материалы и методы исследования.** Исследование выполнено на секционном гистологическом материале. В ходе исследования все секционные случаи были разделены на две группы. Первую группу составили 40 случаев при которых наблюдалось метастазирование опухоли рака молочной железы в регионарные лимфатические лимфоузлы. Во вторую группу были включены 30 случаев с отсутствием метастазов опухоли в регионарные лимфоузлы. Секционный материал фиксирован по стандартной методике, изучен с помощью световой микроскопии на срезах окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении $\times 40$. На микроскопическом уровне исследовалось гистологическое строение ткани опухолевых узлов, с целью подтверждения гистопренадлежности, дифференцировки и стадии развития опухолевого процесса. При изучении инфильтративного компонента рака молочной железы выделяли тубулярные, трабекулярные, микроальвеолярные, солидные структуры и отдельные группы клеток.[9] Неспецифические патоморфологические изменения изучались в легочной ткани, а также учитывалось наличие метастазов в лимфатических узлах средостения. **Результаты собственных исследований** позволили установить, что в легочной ткани наиболее тяжелые патологические изменения выявлены в случаях, сопровождавшихся наличием метастазов в регионарные лимфоузлы, которые характеризовались микрометастазами неинвазивной аденокарциномы G3. Неспецифические патоморфологические изменения в легких на макроскопическом уровне были представлены наличием очаговой эмфиземы, сливных очагов серозно-гноной пневмонии, а так же очаговым интраальвеолярным отеком легких. При микроскопическом исследовании в ткани легких выявлены участки эмфиземы, гемосидероз, просветы альвеол эксудатом, сетчатыми наложениями фибрина, нейтрофильными лейкоцитами, присутствуют очаги с некротическим распадом легочной ткани. В интерстициальной ткани инфильтрация полиморфными лейкоцитами, в сосудах микроциркуляторного русла венозное полнокровие, отек стромы. На плевре отложения фибрина. **Заключение.** Выявленные патоморфологические особенности свидетельствуют о развитии неспецифических изменений в ткани легких в зависимости от тяжести опухолевого процесса в молочной железе. Макроскопические и микроскопические изменения свидетельствуют о том, что характерными неспецифическими изменениями явились воспалительные, микроциркуляторные и деструктивные изменения в легочной ткани, которые стали патоморфологической основой для формирования дыхательной недостаточности и послужили механизмом развития летального исхода.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы, неспецифические макроскопические и микроскопические изменения в ткани легких, осложнения.

FEATURES OF NONSPECIFIC PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN LUNG TISSUE IN BREAST CANCER

T.I. SUBBOTINA, A.N. KUPRINA, O.N. BORISOVA

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

Abstract. *The research purpose* is to study the features of nonspecific pathomorphological changes in lung tissue formed in breast adenocarcinoma, taking into account the presence of metastases in mediastinal lymph nodes. **Materials and methods:** The study was performed on sectional histological material. During the study, all sectional cases were divided into two groups. The first group consisted of 40 cases in which breast cancer tumor metastasis to regional lymph nodes was observed. The second group included 30 cases with the absence of tumor metastases to regional lymph nodes. The sectional material was fixed according to the standard technique, studied using light microscopy on sections stained with hematoxylin and eosin, at magnification $\times 40$. At the microscopic level, the histological structure of the tissue of tumor nodes was studied in order to confirm the histoprecinity, differentiation and stage of development of the tumor process. When studying the infiltrative component of breast cancer, tubular, trabecular, microalveolar, solid structures and individual groups of cells were isolated.[9] Nonspecific pathomorphological changes were studied in the lung tissue, and the presence of

metastases in the lymph nodes of the mediastinum was also taken into account. **Results.** The most severe pathological changes in the lung tissue were detected in cases accompanied by the presence of metastases to regional lymph nodes, which were characterized by micrometastases of non-invasive adenocarcinoma G3. Nonspecific pathomorphological changes in the lungs at the macroscopic level were represented by the presence of focal emphysema, discharge foci of serous-purulent pneumonia, as well as focal intra-alveolar pulmonary edema. Microscopic examination of the lung tissue revealed areas of emphysema, hemosiderosis, lumen of the alveoli by exudate, mesh overlays of fibrin, neutrophilic leukocytes, there are foci with necrotic decay of lung tissue. There are in the interstitial tissue, infiltration by polymorphic leukocytes, in the vessels of the microcirculatory ruslavenous fullness, stroma edema and fibrin deposits on the pleura. **Conclusions.** The revealed pathomorphological features indicate the development of nonspecific changes in lung tissue depending on the severity of the tumor process in the mammary gland. Macroscopic and microscopic changes indicate that the characteristic nonspecific changes were inflammatory, microcirculatory and destructive changes in the lung tissue, which became the pathomorphological basis for the formation of respiratory failure and served as a mechanism for the development of a fatal outcome.

Keywords: breast cancer, metastases, nonspecific macroscopic and microscopic changes in lung tissue, complications.

Актуальность. Актуальность научного исследования заключается в том, что особенности развития патологического процесса и формирования осложнений зависят не только от гистологической структуры опухоли и стадии ее развития, но и от неспецифических патоморфологических изменений, локализующихся в других органах и системах. Одной из особенностей неспецифических патологических изменений является возможность их формирования как при наличии так и в отсутствии метастазов. *Рак молочной железы* (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний и ведущим патологическим процессом среди злокачественных новообразований, на которые приходится 21,1% среди женского населения России. При этом наиболее часто РМЖ наблюдается у лиц молодого и среднего возраста, на которые приходится 16,1% случаев. Последние десять лет отмечено увеличение заболеваемости РМЖ: с 42,7 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 51,9 на 100 тыс. населения в 2017 г., прирост заболеваемости за 10 лет составил 22,68% [1-4, 7].

Особенности патологического процесса и формирование осложнений зависят не только от гистологической структуры опухоли и стадии её развития, но и от неспецифических патоморфологических изменений, которые патогенетически связаны с опухолевым процессом, но локализующихся в других органах и системах. При этом неспецифические патологические изменения могут формироваться как при наличии метастазов, так и без них. Развитие неспецифических патологических морфофункциональных изменений в органах патогенетически связано непосредственно с особенностями развития опухоли, которые обуславливают формирование таких осложнений как тромбозы, эмболии, бронхопневмонии, формирование острой и хронической дыхательной недостаточности. Большое значение в патогенезе легочных осложнений связаны с метастазами РМЖ в лимфоузлы легких и средостения. Особенности формирования неспецифических патологических изменений их динамика и значение в развитии патологического процесса изучены недостаточно. Следует учитывать, что неспецифические осложнения сохраняются и могут прогрессировать после выполненной мастэктомии [2, 5, 6, 8], в связи с чем является актуальным изучение формирования неспецифических патоморфологических изменений в легких при РМЖ с учетом наличия метастазов в легкие и лимфоузлы средостения.

Цель исследования – изучить особенности неспецифических патоморфологических изменений в ткани легких, формирующихся при раке молочной железы с учетом наличия метастазов как легкие так и в лимфоузлы средостения.

Научная новизна. В ткани легких впервые изучены неспецифические патоморфологические изменения и их патоанатомические особенности при РМЖ с учетом наличия метастазов в легкие и лимфоузлы средостения.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели и задачи были изучены патоморфологические особенности на секционном гистологическом материале. В ходе исследования проведен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт женщин больных РМЖ. Секционные случаи РМЖ случаи были разделены на две группы. Первую группу составили 40 случаев с формированием метастатических очагов опухоли в регионарных лимфатических узлах. Вторую группу составили 30 случаев при которых метастазы РМЖ в регионарных лимфатических узлах отсутствовали. Гистологический материал фиксировали по стандартной методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Патоморфологические изменения в ткани легких и гистологическую структуру опухолевой ткани изучали с помощью световой микроскопии, при увеличении $\times 40$. При микроскопическом исследовании опухолевой ткани определялась гистопринадлежность опухоли, дифференцировка клеток и стадия развития опухолевого процесса. При изучении инфильтративного РМЖ выделяли основные патоморфологические компоненты опухоли. Особое внимание уделялось наличию микроальвеолярных, трабекулярных, тубулярных и со-

лидных структур, а так же отдельных групп опухолевых клеток. Неспецифические патоморфологические изменения изучались в ткани легких, учитывалось наличие и распространенность воспалительной реакции, особенности сосудистой реакции, наличие фиброза, ателектазов и эмфиземы.

Результаты и их обсуждение. В процессе исследования секционного материала было установлено, что во всех случаях РМЖ соответствовал инвазивной аденокаринOME неспецифического типа G3 с терапевтическим патоморфозом 1ст – гистологически, люминальный B, иммуногистохимически – HER 2 негативный (рис. 1).

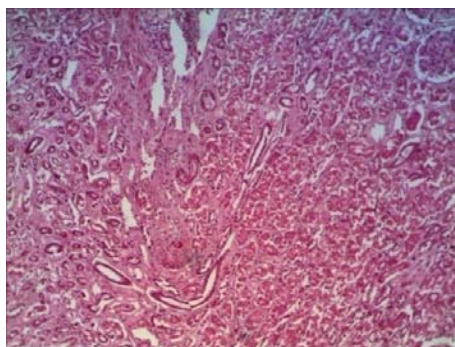


Рис. 1. Инвазивная аденокаринOMA неспецифического типа G3 с терапевтическим патоморфозом 1 ст. – гистологически, люминальный B, иммуногистохимически HER 2 негативный

Изучение на аутопсийном материале ткани легких, в случаях сопровождающихся наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах, позволило выявить ряд неспецифических патоморфологических особенностей в легочной ткани. Неспецифические патоморфологические изменения в легких на макроскопическом уровне характеризовались наличием очаговой эмфиземы, сливных очагов серозно-гнойной пневмонии, а так же очаговым интраальвеолярным отеком легких. При микроскопическом исследовании в ткани легких преобладали участки эмфиземы, гемосидероз, просветы альвеол заполнены экссудатом и сетчатыми наложениями фибрина.

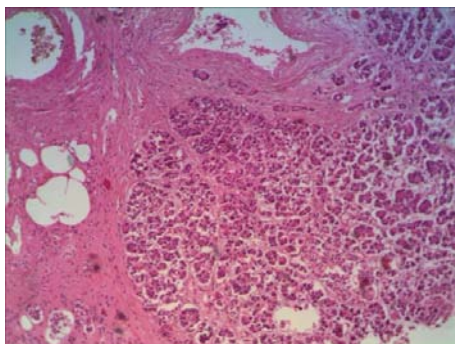


Рис. 2. Ткань лимфоузла с макрoметастазами, размер которых превышает 2 мм. Гематоксилин и эозин $\times 40$

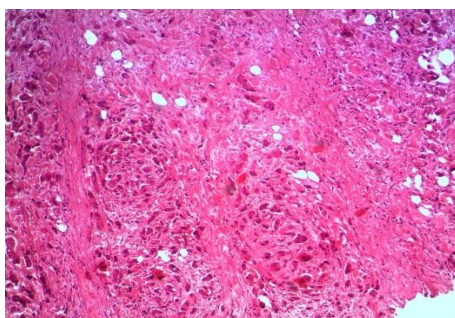


Рис. 3. В легких типичными морфологическими изменениями были участки эмфиземы, дистелектазы, лейкодиapedез, межальвеолярные перегородки были незначительно утолщены. Гематоксилин и эозин $\times 40$

Характерна инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, присутствуют фокальные очаги с некротическим распадом легочной ткани. В интерстициальной ткани инфильтрация полиморфными лейкоцитами, в сосудах микроциркуляторного русла – венозное полнокровие с отеком стромы. На плевре отложения фибрина. Выявленные макроскопические и микроскопические изменения свидетельствуют о преобладании воспалительных и гнойно-деструктивных изменений в ткани легких в случаях аденокарциномы молочной железы с метастазами в регионарные лимфоузлы (рис. 2, 3).

При изучении неспецифических патоморфологических изменений в ткани легких в отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы было установлено, что в легких на макроскопическом уровне выявлено преобладание эмфизематозных очаговых изменений, патоморфологические признаки серозно-гнойной пневмонии не выявлены. При микроскопическом исследовании установлено преобладание фибропластических изменений в легочной ткани, которые характеризовались пролиферацией фибробластов, альвеолярных макрофагов и выраженным формированием соединительной ткани в интерстиции легких (рис. 4).

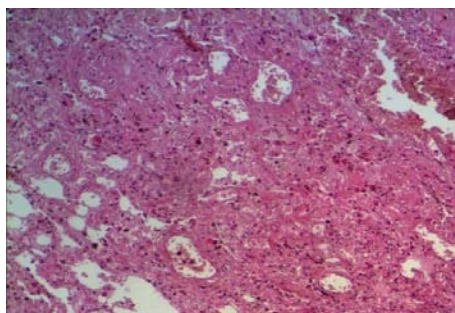


Рис. 4. Фибропластические изменения в легочной ткани, пролиферация фибробластов и альвеолярных макрофагов. Гематоксилин и эозин $\times 40$

Заключение. Таким образом, на основании изучения неспецифических патоморфологических изменений в ткани легких при раке молочной железы было установлено, что выявленные патоморфологические особенности свидетельствуют о развитии неспецифических изменений в ткани легких в зависимости от тяжести опухолевого процесса и наличия метастазов. Для аутопсийных случаев без метастазов в регионарные лимфоузлы характерно формирование в легочной ткани преимущественно фибропластических изменений, отсутствием острых воспалительных и деструктивных изменений. Макроскопические и микроскопические изменения свидетельствуют о том, что наиболее тяжелые воспалительные и деструктивные неспецифические изменения характерны для опухолей молочной железы, сопровождающихся метастазированием в регионарные лимфоузлы, основными из которых были воспалительные, микроциркуляторные и деструктивные изменения в легочной ткани, которые формируют патоморфологическую основу для формирования дыхательной недостаточности и могут стать причиной летального исхода.

Литература

1. Балканов А.С., Петрушкина Н.Н. Особенности метастазирования в головной мозг у пациенток с люминальным подтипом рака молочной железы // Альманах клинической медицины. 2016. №44(5). С. 635–639.
2. Гуров А.Н., Балканов А.С., Катунцева Н.А., Огнева Е.Ю. Анализ онкозаболеваемости и смертности населения Московской области за 2014 год // Альманах клинической медицины. 2015. №41. С. 6–11.
3. Золотой стандарт диагностики и лечения рака молочной железы 2020 Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: С50 Возрастная группа: взрослые Год утверждения: 2020 Разработчик: Российское общество онкомамологов ВЕРСИЯ 1 URL: http://abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf
4. Способы оценки вероятности гематогенного метастазирования при инфильтрирующем раке молочной железы. Патент РФ 2324180, 2015.
5. Фесик Е.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Особенности лимфогенного метастазирования при билатеральном раке молочных желез // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №13(6). С. 20–26.
6. Фридман М.В., Куприян С.В., Дугин А.В. Анализ смертельных осложнений, связанных с ростом и метастазированием злокачественных опухолей // Белорусский медицинский журнал. 2002. № 2. С. 101–103.

7. Центилю В.Г., Крайникова Э.В. Поздние метастазы первично-множественного метастазного рака молочной железы в ткани правой половины шеи. Донецк: Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького, 2009. 165 с.

8. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vignea F.D., Lai P., Sawaya R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // J Clin Oncol. 2004. №22(14). P. 2865–2872.

9. Gaudet M.M., Press M.F., Haile R.W., Lynch C.F., Glaser S.L., Schildkraut J., Gammon M.D., Douglas Thompson W., Bernstein J.L. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger // Breast Cancer Res Treat. 2011. №130(2). P. 587–597.

References

1. Balkanov AS, Petrushkina NN. Osobennosti metastazirovaniya v golovnoj mozg u pa-cientok s l'jumnal'nym podtipom raka molochnoj zhelezy [Features of brain metastasis in patients with luminal subtype of breast cancer]. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2016;44(5):635-9. Russian.

2. Gurov AN, Balkanov AS, Katunceva NA, Ogneva EJu. Analiz onkozabolevaemosti i smernosti naselenija Moskovskoy oblasti za 2014 god [Analysis of oncological morbidity and mortality of the population of the Moscow region for 2014]. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2015;41:6-11. Russian.

3. Zolotoj standart diagnostiki i lechenija raka molochnoj zhelezy [The Gold standard for the diagnosis and treatment of breast cancer] 2020 Kodirovanie po Mezhdunarodnoj statisticheskoj klassifikacii boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em: S50 Vozrastnaja gruppa: vzroslye God utverzhdenija: 2020 Razrabotchik: Rossijskoe obshhestvo onkomammologov VERSIJa 1 Russian. Available from: http://abvpress.ru/project/www.abvpress.ru/KR_ROOM_2020.pdf

4. Sposoby ocenki verojatnosti gematogenogo metastazirovaniya pri infil'trirujushhem rake molochnoj zhelezy [Methods for assessing the probability of hematogenous metastasis in infiltrating breast cancer.]. Patent Russian Federation 2324180, 2015.

5. Fesik EA, Krahmali' NV, Zav'jalova MV, Slonimskaja EM, Vtorushin SV, Perel'muter VM. Osobennosti limfogennogo metastazirovaniya pri bilateral'nom rake molochnyh zhelez [Features of lymphogenic metastasis in bilateral breast cancer]. B'ulleten' sibirskoy mediciny. 2014;13(6):20-6. Russian.

6. Fridman MV, Kuprijan SV, Dugin AV. Analiz smertel'nyh oslozhnenij, svjazannyh s rostom i metastazirovaniem zlokachestvennyh opuholej [Analysis of fatal complications associated with the growth and metastasis of malignant tumors]. Belorusskij medicinskij zhurnal. 2002;2:101-3. Russian.

7. Centilo VG, Krajnijkova Je0V. Pozdnie metastazy pervichno-mnozhestvennogo metahronnogo raka molochnoj zhelezy v tkani pravoj poloviny shei [Late metastases of primary multiple metachronous breast cancer in the tissue of the right half of the neck.]. Doneck: Doneckij nacional'nyj medicinskij universitet im. Maksima Gor'kogo; 2009. Russian.

8. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004;22(14):2865-72.

9. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, Gammon MD, Douglas Thompson W, Bernstein JL. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. Breast Cancer Res Treat. 2011;130(2):587-97.

Библиографическая ссылка:

Субботина Т.И., Куприна А.Н., Борисова О.Н. Особенности неспецифических патоморфологических изменений в ткани легких при раке молочной железы // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-2.pdf> (дата обращения: 10.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-2*

Bibliographic reference:

Subbotina TI, Kuprina AN, Borisova ON. Osobennosti nespecificeskikh patomorfologicheskikh izmenenij v tkani legkih pri rake molochnoj zhelezy [Features of nonspecific pathomorphological changes in lung tissue in breast cancer]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 10];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-2

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

АНАЛИЗ МИКРОБИОТЫ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ ЧЕЛОВЕКА

Е.А. СОБОЛЬ, А.М. МОРОЗОВ, С.В. ЖУКОВ, Ю.Е. МИНАКОВА, И.Г. ПРОТЧЕНКО

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

Аннотация. Актуальность. Кожа – это самый большой и открытый для травматизации и патологического поражения орган. Ещё с древних времён от состояния и чистоты кожных покровов зависело отношение окружающих к человеку, а также его успех в профессиональной деятельности. Наличие высыпаний на коже в виде различных угрей вызывает дискомфорт у человека, неуверенность в себе. В настоящее время дерматология имеет возможности устранить кожные проблемы как косметически, так и патогенетически. Ключевым фактором в проявлении различных заболеваний является изменение нормальной микробиоты кожи человека. Изучение строения кожных покровов в норме и при патологии может позволить найти индивидуальный и рабочий подход к лечению и даже профилактике таких дерматозов, как атопический дерматит, себорейный дерматит и псориаз. **Цель исследования** – изучить и систематизировать знания о микробиотическом составе кожи человека и её изменчивость при воздействии внешних и внутренних факторов окружающей среды, при наличии сопутствующих дерматологических заболеваний – атопического дерматита, себорейного дерматита и акне. **Материалы и методы исследования.** Произведено изучение и анализ источников как отечественной, так и зарубежной литературы о строении и функции здоровой микробиоты кожи и её состоянии при развитии различных патологических дерматозов. **Результаты и их обсуждение.** В состав микробиоты кожи входят бактерии, грибы, вирусы и паразиты. К настоящему времени известно 19 главных рангов, среди которых встречаются *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus spp.*, *Sarcina spp.*, *Propionibacterium spp.*, представители *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Corynebacterium*. Существуют нормальные различия кожной микрофлоры в зависимости от возраста. У новорожденных детей микробиота сходна с микробиотой матери в зависимости от варианта проведения родов. Микрофлора может отличаться в связи с недоношенностью. У подростков выявляется преобладание липофильных *Propionibacterium* и *Staphylococcus aureus*, так как имеется повышенная продукция кожного сала. У людей старческого возраста разнообразие кожной микробиоты снижено. Патогенные влияния на микрофлору могут происходить как эндогенно – примером может служить повышенная проницаемость пищеварительного тракта и, как следствие, проникновение и накопление токсических и аллергических веществ, так и экзогенно, например при нанесении косметических препаратов - антиперспирантов, происходит уменьшение количества представителей *Corynebacterium* и *Staphylococcaceae*, для удаления неприятного запаха, выделяемого ими. Изменение состава микрофлоры кожи может приводить или быть исходом возникновения дерматозов. Например, при увеличении грибов *Malassezia yeast* может возникнуть себорейный дерматит. В качестве лечения возможно использование пре- и пробиотиков, а также пересадка здоровой микрофлоры от донора реципиенту. **Выводы.** Нормальная микрофлора кожи человека разнообразна. У взрослых людей в её составе преобладают *Actinobacteria*, *Protobacteria*, и *Bacteroidetes*. Изменение состава человеческой микробиоты кожи в рамках нормы может зависеть от возраста, пола, места проживания и топографического расположения изучаемого фрагмента кожного покрова. Патогенное изменение состава и функций кожи может происходить в следствие экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Таким образом, возможно возникновение хронических дерматозов, таких как атопический дерматит, себорейный дерматит и псориаз. При данных заболеваниях происходят специфические изменения в составе микробиоты кожи. При атопическом дерматите повышается количество *S.aureus* и *S.epidermidis*. При псориазе наиболее часто встречаются грибы рода *Malasszia* и *Candida albicans*. Главной причиной возникновения себорейного дерматита является распространение на коже человека липофильных дрожжевых грибов *Malassezia yeast*.

Ключевые слова: микробиота кожи, атопический дерматит, пробиотики.

ANALYSIS OF HUMAN SKIN MICROBIOTA

E.A. SOBOL, A.M. MOROZOV, S.V. ZHUKOV, YU.E. MINAKOVA, I.G. PROTCHENKO

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

Abstract. Introduction. The skin is the largest organ, it is open to trauma and pathological damage. Since ancient times, the attitude of others to a person depended on the condition and purity of the skin, and also his success in professional activity. The presence of skin rashes in the form of various acne causes discomfort in a person, self-doubt. But now dermatology has the ability to eliminate skin problems both cosmetically and

pathogenetically. A key factor in the manifestation of various diseases is a change in the normal microbiota of human skin. The study of the structure of the skin and its population in normal and pathological conditions can make it possible to find an individual and working approach to the treatment and even prevention of such dermatoses as atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and psoriasis. **The research purpose** is to study and systematize knowledge about the microbiotic composition of human skin and its variability under the influence of external and internal environmental factors, as well as in the presence of concomitant dermatological diseases, especially atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and acne. **Materials and methods:** In the course of the study, the analysis of data and statistics of studies of both domestic and foreign literature on the structure and function of healthy skin microbiota and its condition during the development of various pathological dermatoses was carried out. **Results and its discussion:** The microbiota of the skin contains bacteria, fungi, viruses and parasites. To date, 19 major ranks are known. There are among which *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus spp.*, *Sarcina spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Representatives of Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* and *Corynebacterium*. There are normal differences in skin microflora depending on age, so in newborns, the microbiota of the mother's microbiota, depending on the option of giving birth. Also, the microflora may differ due to prematurity. In adolescents, the predominance of *lipophilic Propionibacterium* and *Staphylococcus aureus* is revealed, since there is an increased production of sebum. In elderly people, the diversity of the skin microbiota is reduced. Pathogenic effects on the microflora can occur both endogenously - an example is the increased permeability of the digestive tract and, as a consequence, the penetration and accumulation of toxic and allergic substances, and exogenously, for example, when applying cosmetic preparations - antiperspirants, there is a decrease in the number of representatives of *Corynebacterium* and *Staphylococcaceae*, for remove the unpleasant odor emitted by them. A change in the microflora composition of the skin can lead or be the outcome of the onset of dermatoses. So, for example, with an increase in the fungi *Malassezia* yeast, seborrheic dermatitis can occur. As a treatment, it is possible to use pre- and probiotics, as well as transplantation of healthy microflora from a donor to a recipient. **Conclusions.** Normal human skin microorganisms are diverse, but in adults, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Protobacteria*, and *Bacteroidetes* predominate. Changes in the composition of the human skin microbiota within the normal range may depend on the age, sex, place of residence, and topographic location of the studied fragment of the skin. A pathogenic change in the composition and functions of the skin can occur as a result of exogenous, endogenous and genetic factors. Thus, chronic dermatoses such as atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and psoriasis are possible. With these diseases, specific changes occur in the composition of the skin microbiota. So, with atopic dermatitis, the number of *S.aureus* and *S.epidermidis* increases. In psoriasis, the most common fungi are *Malassezia* and *Candida albicans*. The main cause of seborrheic dermatitis is the spread of lipophilic yeast *Malassezia* yeast on human skin.

Keywords: microbiota of the skin, atopic dermatitis, probiotics.

Введение. Кожа – это самая незащищённая часть нашего тела. С давних времён по настоящее время от состояния и чистоты кожи зависело отношение окружающих к человеку, а также его успех в профессиональной деятельности. Наличие высыпаний на коже в виде различных угрей вызывает дискомфорт у человека. Благодаря развитию технологий и накопленному опыту, современная дерматология смогла достигнуть существенного развития в лечении и диагностике различных патологических заболеваний кожи [2].

Дерма человека заселена различными группами микроорганизмов, совокупность которых называется микробиотой. Состав микробиоты кожи включает в себя таких представителей как бактерии, вирусы, грибы и паразиты. Важными функциями кожи являются защитная и иммунная. При изменении микробного состава и строения изменяется и функциональная составляющая, поэтому важно знать строение кожи в норме и при патологических состояниях для возможности ранней диагностики, профилактики различных патологических состояний и проведения рационального и персонализированного, индивидуально подобранного лечения [1, 4].

На микробиоту кожи воздействуют различные факторы такие, как возраст, пол, климатические особенности, профессия, используемые косметические и гигиенические средства. В период полового созревания увеличивается выработка кожного сала и соответственно возрастает количество липофильных бактерий на коже [8].

Цель исследования – изучить и систематизировать знания о микробиотическом составе кожи человека и её изменчивость при воздействии внешних и внутренних факторов окружающей среды, при наличии сопутствующих дерматологических заболеваний – атопического дерматита, себорейного дерматита и акне.

Материалы и методы исследования. Произведено изучение и анализ источников как отечественной, так и зарубежной литературы о строении и функции здоровой микробиоты кожи и её состоянии при развитии различных патологических дерматозов.

Результаты и их обсуждение. Кожа является самым обширным по площади человеческим органом. Она представлена системой, тесно связанной с внутренней средой организма и внешней окружаю-

щей средой, являясь экологической нишей для микроорганизмов. Рассматривая нормальное состояние кожи, идеальное для существования непатогенной микрофлоры или условно-патогенной, но не активной микрофлоры, не способной нанести вред человеку. Необходимо отметить несколько физико-химических показателей – pH , влажность, частая травматизация, температура и количество жировых включений. В норме реакция кожных покровов кислая, за счёт высокого водородного показателя. Постоянство данного показателя важно. При смещении pH в щелочную сторону создаются благоприятные условия для размножения болезнетворных микроорганизмов. Влажность играет важную роль в видовом разнообразии микробиоты кожи в зависимости от топографического расположения. Но при генерализованном повышении влажности это будет способствовать увеличению колонизированности дермы, именно грибкового компонента патогенной микрофлоры. При понижении же влажности главной проблемой будет повышенная травматизация кожных покровов вследствие появления трещин и, как следствие, снижения защитной способности кожи. Микрофлора кожи радикально не меняет свой состав. Условно-патогенная её часть и транзиторные патогенные микроорганизмы могут инфицировать участок «растрескавшейся» кожи. Температура кожных покровов является условием для поддержания нормального состава микрофлоры, по большей части будет происходить количественное изменение непатогенных представителей, как при повышении, так и при понижении температуры. Липидный состав дермы также влияет на состав микрофлоры локально, в зависимости от топографии рассматриваемого участка. Изменение данного показателя важно при рассмотрении кожи человека в подростковый период. Повышение отделения кожного сала лицевого области, плеч, кожи головы приводит к закупорке пор, покрыванию верхнего слоя кожи и слоя обитания микроорганизмов сверху плотной липидной оболочкой, что приводит к обильному размножению патогенных микроорганизмов и образованию подростковой акне (как один из вариантов патогенеза данной проблемы) [15, 17].

Необходимо рассмотреть состав нормальной микрофлоры кожных покровов, вне зависимости от внешних и внутренних факторов. К настоящему времени известно, что на коже определяется 19 таксономических филов микроорганизмов. Среди них преобладающими микроорганизмами кожных покровов являются *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus spp.*, *Sarcina spp.*, *Propionibacterium spp.*, представители *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Corynebacterium*. Транзиторными микроорганизмами, временно персистирующими на поверхности кожи, являются: *Peptococcus spp.*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Candida albicans*. К условно-патогенным микроорганизмам, постоянно находящимся на поверхности кожи, можно отнести *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus saprophyticus*. В микрофлоре кожи участвует и грибковый компонент. Среди них могут встречаться представители рода *Malassezia* и *Candida*. Транзиторно на коже могут находиться вирусы. Все эти представители находятся в симбиозе друг с другом, образуя единую экосистему, которая с носителем - человеком имеет комменсальные отношения [5, 6].

Рассматривая разнообразие нормальной микрофлоры кожных покровов человека в зависимости от локализации, возраста, внутреннего состояния всех систем органов человека и гомеостаза. Различные области кожи имеют свой собственный набор микроорганизмов. Липофильные микроорганизмы как *Propionibacterium* и *Staphylococcus aureus* больше преобладают на участках кожи, где повышена продукция сальных желёз. К таким участкам относят крылья носа, подбородок, лоб, кожу затылка, и в меньшем роде кожу спины, в особенности область плеч. В области сальных желёз помимо бактерий встречается большое количество грибов *Malassezia*, липофильные дрожжи, и клещи рода *Demodex*. На участках дермы повышенной влажности преобладают представители *Corynebacterium*. *Corynebacterium* отвечает за сильный запах в подмышечных впадинах. Стафилококки используют мочевины из выделений впадин как источник азота. Места наиболее повышенной влажности кожи — это стопы, область пупка, подмышечные впадины, паховые складки, а также подколенные ямки. На участках сухой кожи, таких как ягодицы, предплечья встречаются представители *Bacteroides* и *Proteobacteria*. Особенностью кожи волосистой части головы является преобладание в микрофлоре грибов рода *Malassezia* [7,30,26].

Одним из сложных вопросов стоит изменение нормальной микрофлоры в зависимости от возраста. Микробиота заселяется на кожных покровах уже с первых дней жизни. При этом наибольшее влияние на формирование микробиоты кожи оказывают варианты родоразрешения. При рождении вагинальным путем микрофлора кожи плода будет сходна с микрофлорой влагалища матери. При этом на коже ребенка будут преобладать такие представители *Lactobacillus*, *Sneathia*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*. При рождении же с помощью кесарева сечения микробиота новорожденного будет идентична с микробиотой кожи живота матери и будет отмечаться преобладание представителей *Corynebacterium* и *Staphylococcus*. Возможны различия в составе микробиоты кожи между ребенком, прошедшим полный внутриутробный цикл и между ребёнком, срок вынашивания которого меньше 37 полных недель. На коже недоношенных новорожденных присутствует большее количество таких бактерий, как *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Flavobacterium* [25, 27]. Уже при рождении могут выявляться топографические особенности состава микробиоты. На поверхности рук новорождённых наблюдаются преобладание *Staphylo-*

coccus и *Corynebacterium*. На коже ягодич локализуются *Clostridium* и *Runinococcus*. Наличие условно-патогенных *Clostridium* в таком возрасте обусловлено близким внутриутробным расположением плода к органам желудка. Такое расположение может существенно изменять водородный показатель кожи и её барьерную функцию, но такая особенность временна, так как при дальнейшем развитии ребенка *pH* кожи достигает необходимой нормальной кислотности [38, 40].

В период полового созревания происходит изменение состава микрофлоры кожи. В данном возрасте на кожных покровах наиболее часто встречаются представители *Bacteroidetes*, *Cutibacterium*. Увеличивается количество патогенных *Propionibacterium acnes* на коже, которые наблюдаются при развитии угревой сыпи. Помимо всего прочего, в подростковом возрасте увеличивается продукция кожного сала и за счёт этого повышается количество липофильных представителей – *Propionibacterium* и *Staphylococcus aureus* [35].

Здоровая кожа взрослого человека может включать в себя всех перечисленных выше представителей. Статистически чаще всего в здоровой коже взрослого человека преобладает *Actinobacteria* – 40%, *Firmicutes* – 36,6%, *Protobacteria* – 20%, и в меньшей степени *Bacteroidetes* [39]. У молодых людей микрофлора кожи более разнообразна, по сравнению с пожилыми людьми. На данный параметр также может воздействовать и место проживания человека, так как состав воздуха и его свойства различаются в сельской и городской местности. У людей в возрасте, обитающих в сельской местности, наиболее часто встречаются на коже *Proteobacteria* [21]. У молодых людей, проживающих в городе, преобладают представители *Enterobacteria ceace*, а на сухих участках кожи *Cutibacterium*. В семье, проживающей в одном доме, сходны представители микроорганизмов на коже. Кожный покров домашних питомцев имеет сходные бактериальные сообщества, что и у хозяев [36].

Помимо перечисленных факторов, состав микрофлоры может иметь незначительные различия в зависимости от пола, условий внешней среды, несбалансированного питания, применения высокоактивных антибиотиков, как перорально, так и наружно, при непосредственном нанесении на кожу, а также вследствие травм и постоянного воздействия стрессоров на нервную систему, причем влияние дистресса при этом имеет более существенное влияние на дестабилизацию гомеостаза и ускоренное проявление влияние стресса на кожных покровах. Также известно, что микрофлора человека может быть схожа у людей при профессиональном взаимодействии, при частом нахождении в одних и тех же производственных условиях [24].

На изменении состоянии нормальной микрофлоры на патогенную, оказывают огромное количество факторов, способных повлиять на состояние кожи, её структуру, физико-химические свойства и функцию. Болезни кожи могут возникать вследствие экзогенных факторов, включая физические, механические, химические, биологические и инфекционные факторы. Самое большое неблагоприятное воздействие в современном мире на микробиоту кожи экзогенно оказывают косметические препараты. Они вызывают как стимулирующее, так и угнетающее действие микроорганизмов и проявляют большое воздействие на изменение физико-химического состояния кожи. Косметические средства влияют не только на изменение состояния микробиоты кожи, но и на структуру самих микроорганизмов, локализующихся на поверхности дермы. Изменение состояния кожи начинается уже с первых дней регулярного использования косметического продукта. Химические ингредиенты косметического препарата сохраняются длительное время на поверхности кожи, независимо от ежедневного принятия душа. За счёт обильного нанесения косметических средств изменяется гидратация кожи, что свидетельствует о снижении нормальных микроорганизмов кожи: *Cutibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. Значительно увеличивается количество *Ralstonia*, который способен изменять химические ингредиенты косметического средства и подавлять их воздействие. Действие косметических средств совершенно разнообразно. Разработаны дезодоранты и антиперспиранты, которые подавляют запах в подмышечных областях, выделяемый *Corynebacterium* и *Staphylococcaceae* и уменьшают выделение их количества. Бытовые моющие средства, такие как моющие средства для посуды, мыло, гели для тела, также могут стать причиной повреждения микробима кожи. В них содержатся анионные поверхностно-активные вещества, которые агрессивно воздействуют на поверхность кожи. Ежедневное использование декоративной косметики (тональный крем, пудра, консиллер) способствует увеличению неблагоприятных бактерий на участках кожи с повышенным выделением кожного сала. У девушек использующие такой вид косметики были найдены патогенные *Selenomonas*, *Aquicella* и *Aggregatibacter*. Большую роль на здоровую микрофлору кожи влияет микробиологическая чистота самого косметического средства, а также место, на которое наносится препарат [21, 23, 32].

Помимо экзогенных факторов, в изменении микробиологического состава кожи участвуют и эндогенные факторы, способные изменить состояние кожного покрова, такие как болезни крови, иммунодефицитные состояния, стрессы, генетические факторы и интеркуррентные заболевания.

Состояние *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) человека тесно связано с состоянием кожных покровов. Ещё Гиппократ описывал ассоциированные с состоянием ЖКТ кожные заболевания, такие как хроническая крапивница и розовые угри. Согласно современным данным, особенно влияют патологиче-

ские изменения тонкой кишки на возникновение дерматозов. Нарушение кишечного всасывания веществ, в особенности уменьшение избирательности всасывания, а также нарушение процесса расщепления поступающих веществ, может привести к попаданию в организм токсичных веществ, их накапливание. В свою очередь токсические субстанции имеют способность вызывать аллергическую реакцию, одним из проявлений которой являются дерматические высыпания и изменение свойств кожи. Потребление аллергенов самих по себе может являться причиной дерматозов [14, 16].

Теперь разберем, как же меняется состав микрофлоры и структура кожи при некоторых дерматозах.

Атопический дерматит (АД) – это хроническое заболевание кожи. На сегодняшний день является очень распространённым заболеванием, в особенности в странах с развитым промышленным производством. На развитие АД влияют экологические и генетические факторы, которые действуют на основные функции дермы – поддержание эпителиального барьера кожи и иммунного ответа. Изменение состава микрофлоры кожи при АД связано с повышением количества *S.aureus* (золотистый стафилококк) и *S.epidermidis*. Золотистый стафилококк является комменсальной бактерией и встречается у 30% населения, локализуется в слизистой части носа и на поражённых участках кожи, что позволяет патогенным микробам и токсинам проникать в ткань [9]. Больные с АД имеют ослабленный кожный иммунитет, так как *S.aureus* выделяет стафилококковый энтеротоксин В, который усиливает воспаление, вызывая активацию Т-лимфоцитов и макрофагов. В острой стадии заболевания золотистый стафилококк стимулирует выработку тимус-стромального лимфопоэтина, *IL-25* и *IL-33*, которые вырабатывают иммунный ответ. При АД наблюдается снижение количества представителей *Corynebacterium* – это свидетельствует об антимикробных соединениях на поверхности кожи, которые вырабатываются микроорганизмами *S.aureus* и *S.epidermidis*. Подобное нарушение нормальной микробиоты кожи появляется при употреблении лекарственных веществ для лечения острой формы АД. Целями лечения АД является: восстановление кожного барьера, уменьшение воздействия провоцирующих факторов как стрессы и аллергических реакций [9, 28].

В настоящее время хроническим заболеванием кожи является псориаз. Заболевание сопровождается сильной чесоткой, болями, причиняющими больным дискомфорт. Он проявляется на локтях, руках и волосистой части головы. При этом в месте поражения наблюдается увеличенное количество таких представителей микроорганизмов как *Propionibacteria* [10]. Встречаются грибы рода *Malasszia* и *Candida albicans*, в основном преобладающие на себорейных участках кожи. При данном заболевании в микробиоте кишечника можно обнаружить большое количество бактериальной ДНК таких микробов как *E.coli*, *P. Pyogenes* и *Enterococcus faecalis*. У пациентов с псориазом в кишечнике снижается количество *Bacteroides spp.*, так как они выступают в роли киллеров патогенных микроорганизмов, попадающих в кишечник. Дендритные клетки играют важную роль в развитии псориаза, которые приводят к развитию воспалительного процесса и формируют места с поражёнными участками кожи. В ответ на неблагоприятные реакции выделяются *IL-22*, *IL-6*, *IL-12* – это важные противовоспалительные цитокины, которые продуцируют Т-хелперы и могут подавлять патологические эффекты. Развитие псориаза ведёт к дисбактериозу кишечника, что приводит к бактериальной транслокации и появлению хронических заболеваний в организме [11, 31].

Главной причиной возникновения *себорейного дерматита* (СД) является распространение на коже человека липофильных дрожжевых грибов *Malassezia yeast*. Данный микроорганизм чаще располагается на волосистой части головы и на коже лица. Данные представители могут наблюдаться и при нормальной микробиоте кожи, однако на поражённых участках при СД наблюдается 83% грибов рода *Malassezia yeast* от общего числа представителей грибов, а на неизменённой нормальной коже только 46% [31]. СД наиболее распространён у пациентов с ВИЧ-инфекциями. Кроме грибов *Malassezia yeast* наблюдается большое количество таких представителей как *Staphylococcus spp.* и *Propionibacterium spp.* При острой форме себореи возникает зуд, наблюдается активное выпадение волос, в особенности на волосистой части головы могут образовываться опрелости. Для СД характерно изменение химического состава кожного сала, что влечет за собой шелушение кожи и увеличение продукции сальными железами. Возникновение СД возникает при нарушении липидного обмена, стрессовых ситуациях, сбое в эндокринной системе (дисфункция щитовидной железы, гипопаратиреоз, половых желёз), нарушении в генетическом аппарате и при дисбиотических изменениях в кишечнике. При лечении себореи рекомендуется снизить потребление продуктов, которые повышают продукцию кожного сала. Противопоказано посещение заведений с влажным микроклиматом. При наружном лечении имеет место быть использование средств, помогающих снять воспаление и отрегулировать салоотделение [3, 34].

С целью предотвращения размножения патогенных микроорганизмов существует производство косметических средств главным компонентом которых является пре-, про- и постбиотики. К пробиотикам относятся биологические активные добавки или препараты, в основе которых содержатся живые микроорганизмы, благоприятно действующие на кожу человека. Пробиотики улучшают иммунитет кожи, как прямым, так и косвенным действием. При непрямом эффекте восстанавливается эпителиальная структура кожи, её барьерная функция через кишечник, наблюдается увеличение жирных кислот, в осо-

бенности SCFAs. При прямом воздействии уменьшается действие цитокинов и происходит активация иммунных рецепторов, поддерживается водородный показатель кожи на необходимом уровне [18]. При излишнем повышении всасывания жирных кислот в кишечнике могут возникать и негативные последствия. Появляются воспалительные и комедонные эффекты, наблюдаются увеличения количества *Cutibacterium acnes*, которые локализуются на волосистой части головы и создают биопленку для волосяного фолликула. Пробиотики способствуют заживлению поврежденных участков кожи, шрамов [29].

Потребление пищевых продуктов, в состав которых входят биотин и представители *L.casei*, *L.rhamnosus* и *Bacillus lactis*, обусловлено при протекании АД, где наблюдается снижение количества Th-1, Th-2 и Th-17 клеток. Пациентам с таким хроническим заболеванием, как псориаз возможно введение *Bifidobacterium infatis*. При этом можно будет наблюдать увеличение количества противовоспалительных цитокинов, и снижение воспалительного характера заболевания. Молочнокислые продукты, в основу которых входят пробиотики, значительно улучшают состояние кожи, так как молочнокислые продукты продуцируют фенолы и выделяют *Lactobacillacea*, которые оказывают положительный эффект на микрофлору кишечника и ограничивают развитие патогенных микроорганизмов в нём и, как следствие, уменьшают выделение токсических и аллергических продуктов жизнедеятельности этих организмов [20].

Большой популярностью пользуются пробиотические лизаты микроорганизмов. Они содержат метаболиты бактерий и неорганические компоненты бактерий. Пробиотические лизаты относятся к постбиотическим компонентам косметических препаратов. Лечебными компонентами лизат являются гиалуроновая, молочная и липотейхоновые кислоты [12].

Пробиотики наиболее эффективно воздействуют при совместном применении с пребиотиками. Пребиотики – это питательные вещества, которые благоприятно воздействуют на микробиоту кожи и активность кишечника, а также повышают рост благоприятных микроорганизмов. К данным препаратам относят аминокислоты, антиоксиданты, пептиды, продукты растительного происхождения (морковь, рис). Пребиотики снижают активность воспалительных реакций, нормализуют кислотно-щелочной баланс и поддерживают защитную функцию кожи. При употреблении галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов снижаются воспалительные реакции кожи за счет увеличения роста *Bifidobacteria* и снижение количества представителей *Clostridia*. При развитии себореи наблюдается дефицит *Propionibacterium acnes* в кишечнике и повышение грамположительных бактерий, таких как *C.ramosum* и *Eubacterium*. Увеличивается распространённость бактерии *P.Freudenreichii*, которая сама имеет свойства пребиотика. Она стимулирует процессы синтеза бутирата, ацетата, лактобацилл, бифидобактерий IL-10, которые снижают неблагоприятные воздействия на микробиоту кожи [33, 37].

В связи с развитием медицины появились новые технологии, с помощью которых можно с легкостью изменить состав микробиоты кожи с помощью трансплатации здоровой кожи от донора. В настоящее время часто этот метод используются при хронических заболеваниях дермы, устойчивых к антибактериальной терапии. Была проведена трансплантация лиофилизата *Roseomonas mucosa* пациентам с АД. Состав микрофлоры кожи можно произвести при помощи растворов, в состав которых входят компоненты пробиотиков и донорская здоровая микробиота. При нанесении такого раствора на кожу испытуемого, кожа постепенно становится схожей на донорскую по микробиотическому составу. Наиболее положительные результаты наблюдаются при нанесении раствора, содержащего грамотрицательные бактерии *Cutibacterium acnes*. Они относятся к доминирующим бактериям кожи, которые оказывают благоприятные реакции на нормальную микрофлору кожу, наряду с *Corynebacterium* и *Staphylococcus* [22]. Схожие результаты были получены при использовании непатогенной грамотрицательной бактерий *Vitreoscilla filiformis* и коагулазонегативного *Staphylococcus spp.* В 2019 году была проведена успешная пересадка вагинальной микробиоты испытуемого с хроническим бактериальным вагинозом, устойчивому к антибактериальной терапии [19]. С высоким развитием медицины трансплантация микробиоты кожи может стать одним из популярных вариантов лечения патогенных реакций на коже с нарушением её основных функций, а также создания косметических продуктов, которые могут использоваться в качестве ухода за эпидермисом на фоне хронических заболеваний [13].

Выводы. Нормальная микрофлора кожи человека разнообразна и включает в себя до 80 тысяч представителей, но основу такого разнообразия составляют 19 таксономических видов, среди которых у взрослых людей преобладают *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Protobacteria*, и *Bacteroidetes*. Изменение состава человеческой микробиоты кожи в рамках нормы зависит от различных факторов – возраст, пол, место проживания, топографическое расположение изучаемого фрагмента кожного покрова, профессиональную принадлежность, условия внешней среды. Патогенное изменение состава и функций кожи может происходить в следствие экзогенных, эндогенных и генетических факторов. Таким образом возможно возникновение хронических дерматозов, таких как атопический дерматит, себорейный дерматит и псориаз. Анализ литературы показал, что при этих заболеваниях происходят специфические изменения в составе микробиоты кожи. При атопическом дерматите повышается количество *S.aureus* и *S.epidermidis*. Золотистый стафилококк является комменсальной бактерией, локализуется в слизистой части носа и на поражённых участках кожи, что позволяет патогенным микробам и токсинам проникать в ткань. При

псориазе наиболее часто встречаются грибы рода *Malasszia* и *Candida albicans*, в основном преобладающие на себорейных участках кожи. Они образуют псориазные бляшки на коже головы. Следует отметить, что главной причиной возникновения себорейного дерматита является распространение на коже человека липофильных дрожжевых грибов *Malassezia yeast*. Данный микроорганизм чаще распространяется на волосистой части головы и на коже лица. Он изменяет химический состав кожного сала, что влечет за собой шелушение кожи и увеличение выделения сальных желёз. В настоящее время имеет место быть применение пре- и пробиотических препаратов для восстановления равновесия бактериального состава ЖКТ для уменьшения продукции и всасывания токсических и аллергических веществ, способствующих нарушению состава кожного покрова. Началось применение пересадки микробиоты кожи от донора для лечения дерматозов. При этом смесь пребиотиков и самой донорской микробиоты наносится на необходимый участок кожи и происходит приживание вводимой микрофлоры. На основе исследования, проведенного среди различных литературных источников можно сделать вывод, что в настоящее время лучше всего приживается *Cutibacterium acnes*, *Vitreoscilla filiformis* *Corynebacterium* и *Staphylococcus*.

Литература

1. Адаскевич В.П. Дерматовенерология. Руководство. Медицинская литература. М., 2019. 262 с.
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически изменённой кожи // Фармакотерапия в дерматовенерологии. 2016. №3. С. 102–109.
3. Карякина Л.А., Кукушкина К.С., Карякин А.С., Богданов Ю.А. Себорейный дерматит: роль микробиоты кожи и кишечника // Медицина: теория и практика. 2020. Т.4, №1. С. 95–101.
4. Нелюбова О.И., Тальникова Е.Е., Моррисон А.В. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016. №19 (2). С. 97
5. Никонов Е.Л., Гуревич К.Т. Микробиота различных локусов организма. Микробиота кожи. Научный доклад. Москва: изд-во: Российская академия наук, 2017. 38 с.
6. Рахматов Т.П., Рахматов А.Б., Курбанова Н.К. Наружная терапия хронических дерматозов, ассоциированных с инфекциями кожи // Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2019. №3(43). С. 156.
7. Силина Л.В., Бибичева Т.В., Мятенко Н.И., Переверзева И.В. Структура, функции и значение микробиома кожи в норме и при патологических состояниях // «РМЖ» Дерматовенерология. 2018. №8(2). С. 92–96.
8. An Q., Sun M., Qi R.Q., Zhang L., Zhai J.L., Hong Y.X., Song B., Chen H.D., Gao X.H. High *Staphylococcus epidermidis* Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis // Chin. Med. J. 2017. №130. P. 1662–1669.
9. Baldwin H.E., Bhatia N.D., Friedman A., Eng R.M., Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier // J Drugs Dermatol. 2017. №16(1). P. 12–18.
10. Bassetti M., Almirante B., Giamarellos-Bourboulis E.J., Gournellis R., Grande I., Marini M.G., Balestrieri M. The interplay between acute bacterial skin and skin structure infections and depression: a vicious circle of major clinical importance // Curr Opin Infect Dis. 2020. №33(2). P. 155–165.
11. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M.E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease // Genome Med. 2016. № 8. P. 16.
12. Bo-Young Hong N.P., Maulén A.J., Adami H., Granados M.E., Balcells J., Cervantes Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy // Clin Microbiol Rev. 2016. №29(4). P. 914–925.
13. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K.B., Harrison O.J., Weng-Ian Ng, Conlan S., Belkaid Y., Segre J.A., Kong H.H. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis // Sci Transl Med. 2017. № 9(397). P. 31. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4651
14. Catinean A., Neag M.A., Muntean D.M., Bocsan I.C., Buzoianu A.D. An overview on the interplay between nutraceuticals and gut microbiota // Peer J. 2018. Vol.6. P. e4465.
15. Chang H.W., Yan D., Singh R., Liu J., Lu X., Ucmak D., Lee K., Afifi L., Fadrosch D., Leech J., Vasquez K.S., Lowe M.M., Rosenblum M.D., Scharschmidt T.C., Lynch S.V., Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization // Microbiome. 2018. №6(1). P. 154.
16. Corrêa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., Sato F.T., Vinolo M.A.R. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids // Clin. Transl. Immunol. 2016. Vol. 5. P. 73.
17. Dreno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez V.M., Xiang L.F., Martin R., Bieber T., Microbiome in healthy skin, update for dermatologists // J.Eur.Acad. Dermatol. Venereol. 2016. Vol. 30, №12. P. 2018–2047.
18. Lescheid D.W. Probiotics as regulators of inflammation: A review // Funct. Foods Heal. Dis. 2018. Vol.4. P. 299.

19. Lev-Sagie A., Goldman-Wohl D., Cohen Y., Dori-Bachash M., Leshem A., Mor U., Strahilevitz J., Moses A.E., Shapiro H., Yagel S., Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis // *Nature Medicine*. 2019. Vol. 25. P. 1500–1504.
20. Mori N., Kano M., Masuoka N. Effect of probiotic and prebiotic fermented milk on skin and intestinal conditions in healthy young female students // *Biosci. Microbiota Food. Health*. 2016. Vol. 35, №3. P. 105–112.
21. Mukherjee S., Mitra R., Maitra A., Gupta S., Kumaran S., Chakraborty A., Majumder P.P. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome // *Sci Rep*. 2016. №27. P. 360–362.
22. Myles I.A., Earland N.J., Anderson E.D., Moore I.N., Kieh M.D., Williams K.W., Saleem A., Fontecilla N.M., Welch P.A., Darnell D.A., Barnhart L.A., Sun A.A., Uzel G., Datta S.K. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis // *JCI Insight*. 2018. Vol. 3, №9. P. 120–608. DOI: 10.1172/jci.insight.120608.
23. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., Chun K.A. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Sci. Transl. Med*. 2017. Vol. 9, №378. P. 46–80. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
24. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications // *Bioessays*. 2016. Vol. 38, №11. P. 1167–1176.
25. Pammi M., O'Brien J.L., Ajami N.I., Wong M.C., Versalovic J., Petrosino J.f. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study // *Plos One*. 2017. Vol. 12. №4. P. 176–669. DOI:10.1371/journal.pone.D176669.
26. Park J.U., Oh B., Lee J.P., Choi M.H., Lee M.J., Kim B.S. Influence of Microbiota on Diabetic Foot Wound in Comparison with Adjacent Normal Skin Based on the Clinical Features // *Biomed Res Int*. 2019. №19. P. 745–923.
27. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., Krupalija Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions // *Int J Dermatol*. 2016. №55(5). P. 494–504. DOI: 10.1111/ijd.13116.
28. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghannoum M.A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018. Vol. 9. P. 1459.
29. Stalder J.F., Fluhr J.W., Foster T., Glatz M., Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication // *J Dermatolog Treat*. 2019. №30(4). P. 357–364.
30. Sugita T., Yanazaki T., Makimura K. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station // *Med Mycol*. 2016. №14. P. 1–21.
31. Tanaka A., Cho O., Saito C. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis // *Microbiol. Immunol*. 2016. Vol. 60, №8. P. 521–526.
32. Urban J., Fergus D.J., Savage A.M., Ehlers M., Menninger H.L., Dunn R.R., Horvath J.E. The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome // *PeerJ*. 2016. Vol. 4. P. 1605. DOI: 10.7717/peerj.1605.
33. Vasiliki Lolou, Mihalís I. Panayiotidis. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease // *Fermentation*. 2019. Vol. 5, №2. P. 41.
34. Vaughn A.R., Notay M., Clark A.K., Sivamani R.K. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health // *World J. Dermatol*. 2017. Vol. 6, №4. P. 52–58.
35. Wilantho A., Deekaew P., Srisuttiyakorn C., Tongsimma S., Somboonna N. Diversity of bacterial communities on the facial skin of different age-group Thai males // *PeerJ*. 2017. №21. P. 5.
36. Williams M.R., Nakatsuji T., Sanford J.A., Vrbanc A.F., Gallo R.L. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes // *J Invest Dermatol*. 2017. №137. P. 377–384. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008
37. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2017. Vol. 10. P. 51–56.
38. Woo Y.R., Lee S.H., Cho S.H., Lee J.D., Kim H.S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics // *J Clin Med*. 2020. №9. P. 1–5.
39. Zheng Y., Liang H., Li Z., Tang M., Song L. Skin microbiome in sensitive skin: The decrease of *Staphylococcus epidermidis* seems to be related to female lactic acid sting test sensitive skin // *J Dermatol Sci*. 2019. №16. P. 30387–30388. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.004.
40. Zhou W., Spoto M., Hardy R., Guan C., Fleming E., Larson P.J., Brown J.S., Oh J. Host-Specific Evolutionary and Transmission Dynamics Shape the Functional Diversification of *Staphylococcus epidermidis* in Human Skin // *Cell*. 2020. №180(3). P. 454–470.

References

1. Adaskevich V.P. Dermatovenerologija. Rukovodstvo [Dermatovenerology. Guide]. Medicinskaja literatura. Moscow; 2019. Russian

2. Aravijskaja ER, Sokolovskij EV. Mikrobiom: novaja jera v izuchenii zdorovoj i patologicheski izmenjonnoj kozhi [Microbiome: a new era in the study of healthy and pathologically altered skin]. *Farmakoterapija v dermatovenerologii*. 2016;3:102-9. Russian.
3. Karjakina LA, Kukushkina KS, Karjakin AS, Bogdanov JuA. Seborejnyj dermatit: rol' mikrobioty kozhi i kishhechnika [Seborrheic dermatitis: the role of the microbiota of the skin and intestines]. *Medicina: teorija i praktika*. 2020;4(1):95-101. Russian.
4. Neljubova OI, Tal'nikova EE, Morrison AV. Mikrobiom kozhi i ego rol' v norme i patologii [Skin microbiome and its role in norm and pathology]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2016;19(2):97 Russian.
5. Nikonov EL, Gurevich KT. Mikrobiota razlichnyh lokusov organizma. Mikrobiota kozhi [Microbiota of various loci of the organism. The microbiota of the skin. Scientific report]. *Nauchnyj doklad. Moscow: izdvo: Rossijskaja akademija nauk*; 2017. Russian.
6. Rahmatov TP, Rahmatov AB, Kurbanova NK. Narzhnaja terapija hronicheskikh dermatozov, asociirovannyh s infekcijami kozhi [Drug therapy of chronic dermatoses associated with skin infections]. *Dermatovenerologija i jesteticheskaja medicina*. 2019;3(43):156. Russian.
7. Silina LV, Bibicheva TV, Mjatenko NI, Pereverzeva IV. Struktura, funkcii i znachenie mikrobioma kozhi v norme i pri patologicheskikh sostojanijah [Structure, functions and significance of the skin microbiome in normal and pathological conditions]. *«RMZh» Dermatovenerologija*. 2018;8(2):92-6. Russian.
8. An Q, Sun M, Qi RQ, Zhang L, Zhai JL, Hong YX, Song B, Chen HD, Gao XH. High Staphylococcus epidermidis Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. *Chin. Med. J.* 2017;130:1662-9.
9. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seite S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(1):12-8.
10. Bassetti M, Almirante B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Gournellis R, Grande I, Marini MG, Balestrieri M. The interplay between acute bacterial skin and skin structure infections and depression: a vicious circle of major clinical importance. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(2):155-65.
11. Boulange CL, Neves A., Chilloux J, Nicholson J., Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016;8:16.
12. Bo-Young Hong NP, Maulén AJ, Adami H, Granados ME, Balcells J. Cervantes Microbiome Changes during Tuberculosis and Antituberculous Therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(4):914-25.
13. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Weng-Ian Ng, Conlan S, Belkaid Y, Segre JA, Kong HH. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 2017;9(397):31. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4651
14. Catinean A, Neag MA, Muntean DM, Bocsan IC, Buzoianu AD. An overview on the interplay between nutraceuticals and gut microbiota. *Peer J*. 2018;6:e4465.
15. Chang HW, Yan D, Singh R, Liu J, Lu X, Ucmak D, Lee K, Afifi L, Fadrosh D, Leech J, Vasquez KS, Lowe MM, Rosenblum MD, Schar Schmidt TC, Lynch SV, Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*. 2018;6(1):154.
16. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MAR. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Transl. Immunol*. 2016;5:73.
17. Dreno B, Aravijskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez VM, Xiang LF, Martin R, Bieber T. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J.Eur.Acad. Dermatol. Venereol*. 2016;30:2018-47.
18. Lescheid DW. Probiotics as regulators of inflammation: A review. *Funct. Foods Heal. Dis*. 2018;4:299.
19. Lev-Sagie A, Goldman-Wohl D, Cohen Y, Dori-Bachash M, Leshem A, Mor U, Strahilevitz J, Moses AE, Shapiro H, Yagel S, Elinav E. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nature Medicine*. 2019;25:1500-4.
20. Mori N, Kano M, Masuoka N. Effect of probiotic and prebiotic fermented milk on skin and in-testinal conditions in healthy young female students. *Biosci. Microbiota Food. Health*. 2016;35(3):105-12.
21. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, Gupta S, Kumaran S, Chakraborty A, Majumder PP. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Sci Rep*. 2016;27:360-2.
22. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW., Saleem A, Fontecilla NM, Welch PA, Darnell DA, Barnhart LA, Sun AA, Uzel G, Datta SK. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):120-608. DOI: 10.1172/jci.insight.120608.
23. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med*. 2017;9:46-80. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680.

24. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38(11):1167-76.
25. Pammi M, O'Brien J, Ajami NI, Wong MC, Versalovic J, Petrosino Jf. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *Plos One*. 2017;12(4):176-669. DOI:10.1317/journal.pone.D176669.
26. Park JU, Oh B, Lee JP, Choi MH, Lee MJ, Kim BS. Influence of Microbiota on Diabetic Foot Wound in Comparison with Adjacent Normal Skin Based on the Clinical Features. *Biomed Res Int*. 2019;19:745-923.
27. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, KrupalijaFazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):494-504. DOI: 10.1111/ijd.13116.
28. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front. Microbiol*. 2018;9:1459.
29. Stalder JF, Fluhr JW, Foster T, Glatz M, Proksch E. The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(4):357-64.
30. Sugita T, Yanazaki T, Makimura K. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med Mycol*. 2016;14:1-21.
31. Tanaka A, Cho O, Saito C. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol. Immunol*. 2016;60(8):521-6.
32. Urban J, Fergus DJ, Savage AM, Ehlers M, Menninger HL, Dunn RR, Horvath JE. The effect of habitual and experimental antiperspirant and deodorant product use on the armpit microbiome. *PeerJ*. 2016;4:1605. DOI: 10.7717/peerj.1605.
33. Vasiliki Lolou, Mihalis I. Panayiotidis. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. *Fermentation*. 2019;5(2):41.
34. Vaughn AR, Notay M, Clark AK, Sivamani RK. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J. Dermatol*. 2017;6(4):52-8.
35. Wilantho A, Deekaew P, Srisuttayakorn C, Tongshima S, Somboonna N. Diversity of bacterial communities on the facial skin of different age-group Thai males. *PeerJ*. 2017;21:5.
36. Williams MR, Nakatsuji T, Sanford JA, Vrbanac AF, Gallo RL. *Staphylococcus aureus* Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocyte. *J Invest Dermatol*. 2017;137:377-84. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.008
37. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol*. 2017;10:51-6.
38. Woo YR, Lee SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Rosacea: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med*. 2020;9:1-5.
39. Zheng Y, Liang H, Li Z, Tang M, Song L. Skin microbiome in sensitive skin: The decrease of *Staphylococcus epidermidis* seems to be related to female lactic acid sting test sensitive skin. *J Dermatol Sci*. 2019;16:30387-8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2019.12.004.
40. Zhou W, Spoto M, Hardy R, Guan C, Fleming E, Larson PJ, Brown JS, Oh J. Host-Specific Evolutionary and Transmission Dynamics Shape the Functional Diversification of *Staphylococcus epidermidis* in Human Skin. *Cell*. 2020;180(3):454-70.

Библиографическая ссылка:

Соболь Е.А., Морозов А.М., Жуков С.В., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. Анализ микробиоты кожных покровов человека // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-3.pdf> (дата обращения: 12.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-3*

Bibliographic reference:

Sobol EA, Morozov AM, Zhukov SV, Minakova YuE, Protchenko IG. Analiz mikrobioty kozhnyh pokrovov cheloveka [Analysis of human skin microbiota]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Nov 12];6 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-3

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ
НА КОЖУ ЧЕЛОВЕКА ПИТЬЯ ВОДЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПРИРОДНОЙ СТОЛОВОЙ
ПИТЬЕВОЙ «ЭЛЬБРУС» ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ И
ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПИТЬЕВОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДАННОЙ ВОДЫ
В ПРОГРАММАХ АНТИЭЙДЖИНГОВОЙ ТЕРАПИИ**

А.А. ЛОБАНОВ, А.Д. ФЕСЮН, А.П. РАЧИН, М.Ю. ЯКОВЛЕВ, С.В. АНДРОНОВ,
И.А. ГРИШЕЧКИНА, А.И. ПОПОВ, А.Р. ЗАЙЦЕВ, Н.В. ГУЩИНА, К.В. ТЕРЕНТЬЕВ

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии» Минздрава России,
ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия*

Аннотация. Независимо от причин повреждения кожи непосредственным и универсальным механизмом повреждения структур клетки является перекисное окисление липидов, которое считается одним из ведущих механизмов старения клетки, ткани и организма в целом. При активации перекисного окисления и снижении антиоксидантных резервов, нарушается синтез макроэргических соединений в клетке и развиваются нарушения микроциркуляции. При участии лимфатической системы удаляются из межклеточных щелей субстраты перекисного повреждения, что позволяет экономить антиоксидантные резервы ткани и уменьшить повреждение клеточных структур. Потребление пресной питьевой воды может способствовать удалению низко и среднемoleкулярных продуктов из межклеточных щелей, уменьшить концентрацию молекул с прооксидантной активностью, снизить перекисное повреждение различных структур кожи, и, следовательно, замедлить ее старение. Для моделирования оксидантного стресса наиболее удобен стресс-эксперимент с использованием эритемной дозы ультрафиолетового излучения. **Цель исследования** – изучить протективное действие на кожу питья минеральной природной столовой питьевой «Эльбрус» воды в эксперименте у условно здоровых добровольцев после ультрафиолетового облучения кожи в эритемной дозе. **Материалы и методы исследования.** В ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава РФ проведено доклиническое экспериментальное исследование. Использован дизайн двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, который был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (выписка из протокола заключения ЛЭК №4 от 15.04.2021). Было включено 14 условно здоровых добровольцев (средний возраст – 41,9±13,3 лет, из них мужчин 54% и женщин 46%). Все пациенты подписали информированное согласие. В соответствии с номером лечения была выдана минеральная гидрокарбонатная магниевое-кальциевое-натриевая природная столовая питьевая вода с повышенным содержанием диоксида углерода «Эльбрус» (минеральная вода) (ООО «СанАторио», Россия) или плацебо (кипяченая водопроводная вода). Добровольцы выпивали по 2 литра предварительно выданной воды в сутки на протяжении 3 суток. Другие напитки исключались из питьевого рациона. На четвертый день проводилось ультрафиолетовое облучение внутренней поверхности предплечья руки в течении 5 минут (5 эритемных доз). Контроль результатов осуществлялся методом лазерная флуориметрия с помощью аппарата «ЛАЗМА СТ» (ООО НПП «LAZMA», Россия). Проводились измерения: «первая» до процедуры, «вторая» спустя 60 минут после воздействия, «третья» через 24 часа. Статистическая обработка проводилась с использованием *Microsoft Excel 2016* и «*Statistica 7.0 for Windows*», проведены межгрупповые и внутргрупповые сравнения с помощью критериев Манна-Уитни и Вилкоксона. **Результаты и их обсуждение.** В группе воздействия (в группе «Эльбрус») статистически достоверное краткосрочное (1 час) и долгосрочное (24 часа) увеличение, по сравнению с исходными данными, показателей микрокровотока и микролимфотока (средний показатель микроциркуляции, исходный показатель микроциркуляции, минимальный показатель микроциркуляции, пиковый показатели микроциркуляции, средний показатель лимфотока). В группе «Плацебо» (получающих кипяченую водопроводную воду) статистически достоверной динамики данных показателей не выявлено. При сравнении групп воздействия (минеральной воды торговой марки «Эльбрус») и сравнения (группа, получающая «Плацебо») было получено статистически достоверное отличие, свидетельствующее о положительном воздействии питья изучаемой минеральной воды на показатели микроциркуляции, микролимфотока и клеточного метаболизма, что свидетельствует о выраженном протективном действии на кожу. **Выводы.** Таким образом, можно отметить, статистически достоверное, по сравнению с плацебо, увеличение основных показателей клеточного метаболизма, микроциркуляции и микролимфотока в группе сравнения через час и через сутки после воздействия ультрафиолетового облучения в эритемной дозе.

Ключевые слова: фотостарение, природная минеральная столовая питьевая вода «Эльбрус», клеточный метаболизм, микроциркуляция, лимфоток.

EXPERIMENTAL STUDY OF PROTECTIVE ACTION
ON HUMAN SKIN DRINKING MINERAL NATURAL WATER "ELBRUS" UNDER EXPOSURE TO
UV RADIATION AND STUDYING THE POSSIBILITY OF DRINKING USE OF THIS WATER IN
ANTI-AGING THERAPY PROGRAMS

A.A. LOBANOV, A.D. FESYUN, A.P. RACHIN, M.Yu. YAKOVLEV, S.V. ANDRONOV,
I.A. GRISHECHKINA, A.I. POPOV, A.R. ZAITSEV, N.V. GUSHCHINA, K.V. TERENTIEV

*Federal State Budgetary Institution "Scientific Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology"
of the Ministry of Health of Russia, Novy Arbat st., 32, Moscow, 121099, Russia*

Abstract. Regardless of the causes of skin damage, the direct and universal mechanism of damage to cell structures is lipid peroxidation, which is considered one of the leading mechanisms of aging of cells, tissues and the body as a whole. With the activation of peroxidation and a decrease in antioxidant reserves, the synthesis of high-energy compounds in the cell is disrupted and microcirculation disorders develop. With the participation of the lymphatic system, substrates of peroxide damage are removed from the intercellular gaps, which saves antioxidant tissue reserves and reduces damage to cellular structures. Consumption of fresh drinking water can help to remove low and medium molecular weight products from the intercellular clefts, reduce the concentration of molecules with prooxidant activity, reduce peroxide damage to various skin structures, and, therefore, slow down its aging. A stress experiment using an erythral dose of ultraviolet radiation is most convenient for modeling oxidative stress. **The research purpose** was to study the protective effect on the skin of the natural mineral table drinking water "Elbrus" in an experiment in conditionally healthy volunteers after ultraviolet irradiation of the skin in an erythral dose. **Material and methods.** A preclinical experimental study was carried out at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of the RK" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The design of a double-blind, randomized, placebo-controlled study was used, which was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of the Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of Russia (extract from the protocol of the conclusion of the LEK No. 4 dated 04/15/2021). 14 apparently healthy volunteers were included (average age 41.9 ± 13.3 years, of which 54% were men and 46% were women). All patients signed an informed consent form. In accordance with the treatment number, a mineral bicarbonate magnesium-calcium-sodium natural table drinking water with a high content of carbon dioxide "Elbrus" (mineral water (MW)) (LLC "SanAtorio", Russia) or placebo (boiled tap water) was issued. The volunteers drank 2 liters of pre-dispensed water per day for 3 days. Other drinks were excluded from the drinking diet. On the fourth day, ultraviolet irradiation of the inner surface of the forearm of the hand was carried out for 5 minutes (5 erythral doses). The control of the results was carried out by the method of laser fluorimetry using the apparatus "LAZMA ST" (LLC NPP "LAZMA", Russia). Measurements were carried out: "first" before the procedure, "second" after 60 minutes after exposure, "third" after 24 hours. Statistical processing was carried out using Microsoft Excel 2016 and "Statistica 7.0 for Windows", intergroup and intragroup comparisons were made using the Mann-Whitney and Wilcoxon tests. **Results.** In the exposure group (in the Elbrus group), a statistically significant short-term (1 hour) and long-term (24 hours) increase, compared with the initial data, in the microcirculation and microlymph flow indices (average microcirculation, initial microcirculation, minimum microcirculation, peak microcirculation, average lymph flow). In the "Placebo" group (receiving boiled tap water), no statistically significant dynamics of these indicators was found. When comparing the exposure groups (MW of the "Elbrus" trademark) and comparison (the group receiving "Placebo"), a statistically significant difference was obtained, indicating the positive effect of drinking the studied mineral water on the indicators of microcirculation, microlymph flow and cellular metabolism, which indicates a pronounced protective action on the skin. **Conclusions:** A statistically significant increase in the main indicators of cellular metabolism, microcirculation and microlymph flow in the comparison group, one hour and one day after exposure to ultraviolet irradiation at an erythral dose, can be noted as compared with placebo.

Keywords: photoaging, natural mineral table drinking water "Elbrus", cell metabolism, microcirculation, lymph flow.

Введение. Независимо от причин повреждения кожи непосредственным и универсальным механизмом повреждения структур клетки является перекисное окисление липидов [12].

В ряде работ показано, что именно перекисное повреждение структур клеток является ведущим механизмом старения клетки, ткани и организма в целом [8, 9].

Наиболее уязвимы к свободно радикальному повреждению мембраны митохондрий, и клеточные мембраны эндотелия сосудов [5]. Следовательно, при активации перекисного окисления и снижения антиоксидантных резервов нарушается синтез макроэргических соединений в клетке и развиваются нару-

шения микроциркуляции проявляющиеся сладжированием, микротромбами и артериоло-венулярным шунтированием [7, 11].

Значительную роль в профилактике данных нарушений играет лимфатическая система. Быстрое удаление из межклеточных щелей продуктов деградации мембран, служащих субстратом перекисного повреждения, позволяет экономить антиоксидантные резервы ткани и соответственно уменьшить повреждение клеточных структур [2].

Поддержание достаточной текучести межклеточной жидкости и лимфы во многом зависит от качества, количества и минерального состава потребляемой воды.

Недостаточное потребление воды может привести к ухудшению дренирования ткани, недостаточно быстрому удалению продуктов, поддерживающих перекисное окисление липидов, что приводит к быстрому старению кожи. Кроме того, свободные радикалы способствуют повреждению эластических волокон кожи, что снижает ее эластичность [1, 8].

Достаточное потребление пресной питьевой воды может способствовать удалению низко и среднемолекулярных продуктов из межклеточных щелей за счет снижения вязкости межклеточной жидкости и повышения скорости капиллярного лимфотока, что может уменьшить концентрацию молекул с прооксидантной активностью [15], снизить перекисное повреждение различных структур кожи, и, следовательно, замедлить ее старение [6]. Старение кожи растянутый во времени процесс, достаточно трудный для экспериментального изучения так как на эластичность кожи воздействует большое количество факторов: климатические, экологические, гормональные, профессиональные. Для моделирования оксидантного стресса наиболее удобен стресс эксперимент с использованием эритемной дозы ультрафиолетового (УФ) излучения, так как дозирование воздействия хорошо разработано в практике физиотерапии, позволяет легче стандартизовать группы и позволяет не использовать химических веществ, что повышает специфичность воздействия [4, 14].

Проведение данного эксперимента позволяет не только изучить воздействие питьевого режима с применением пресной воды на процессы приводящие к старению кожи, но и использовать разработанный в ходе исследования питьевой режим для повышения эффективности и безопасности гелиотерапии, фототерапии, пелоидотерапии, криотерапии и других методов физиотерапии, при которых может увеличиваться перекисное окисление в тканях [10].

Цель исследования – изучить протективное действие на кожу питья минеральной природной столовой питьевой «Эльбрус» воды в эксперименте у условно здоровых добровольцев после ультрафиолетового облучения кожи в эритемной дозе.

Материалы и методы исследования. На базе *Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава РФ)* проведено доклиническое экспериментальное исследование. Использован дизайн двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. В соответствии с ранее описанной исследовательской целью были поставлены и выполнены задачи по изучению краткосрочного (1 час) и долгосрочного (24 часа) действия питья минеральной природной столовой питьевой воды «Эльбрус» на клеточный метаболизм, микрокровооток, микролимфоток у условно здоровых лиц, после ультрафиолетового облучения кожи в эритемной дозе.

В исследование было включено 14 условно здоровых добровольцев (средний возраст – $41,9 \pm 13,3$ лет из них мужчин 54% и женщин 46 %).

Критерии включения в исследование:

Добровольцы, в возрасте 18-60 лет, не имеющие на момент начала исследования острых заболеваний и хронических заболеваний в стадии обострения, изъявившие желание участвовать в исследовании, подписавшие добровольное информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Критерии не включения в исследование:

- Острые и хронические заболевания в стадии обострения.
- Интоксикации за сутки перед исследованием.
- Наличие высыпаний и повреждений кожного покрова в области исследования.
- Кормящие и беременные женщины.

– Лица, не допускающиеся к участию в доклинических и клинических исследованиях, согласно 61 Ф3 ст. 43. п. 6.

Исследование было запланировано и выполнено в соответствии с этическими принципами и основными положениями Хельсинкской декларации. Перед началом проведения, основные документы, были рассмотрены и одобрены в установленном порядке локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (выписка из протокола заключения ЛЭК при ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава РФ №4 от 15.04.2021).

После подписания информированного согласия, всем пациентам был проведён опрос, а затем физикальное и инструментальное обследование. В соответствии с номером лечения была выдана минераль-

ная природная столовая питьевая вода «Эльбрус» (*минеральная вода* (МВ) гидрокарбонатного магниево-кальциево-натриевого состава с повышенным содержанием диоксида углерода) (ООО «СанАторио», Россия) или плацебо (кипяченая водопроводная вода, укупоренная промышленным способом в аналогичную товарную упаковку).

Добровольцы выпивали по 2 литра предварительно выданной воды в сутки на протяжении 3 суток. Другие напитки исключались из питьевого рациона. На четвёртый день проводилось ультрафиолетовое облучение внутренней поверхности предплечья руки в течении 5 минут (5 эритемных доз, спектр Б). Перед проведением ультрафиолетового облучения на внутренней поверхности предплечья биологически инертным маркером выделялись участки для проведения стандартного теста чувствительности кожи к УФ облучению.

Минеральная столовая вода и плацебо (водопроводная вода) не отличались по цвету и запаху. Пациент и исследователь, выполняющий процедуру, не знали, в какой из бутылок содержится минеральная вода, а в какой кипячёная водопроводная вода (плацебо). Емкости с жидкостью имели только порядковый номер. Выбор плацебо был не случаен, так как ввиду регулярного и длительного контакта, пациент к кипяченой водопроводной воде максимально адаптирован.

Распределение в группы проводилось в случайном порядке используя генератор случайных чисел *CASTLOTS*. Сведения о распределении в определенную группу были недоступны участникам исследования, кроме главного исследователя, координатора исследования и представителей этического комитета, осуществлявших мониторинг, «расслепление» пациентов производилось координатором исследования на этапе статистической обработки.

В группу воздействия «Эльбрус» было включено 7 человек, в группу контроля («Плацебо») – 6 человек. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Один доброволец был исключён из исследования в связи с несоблюдением графика визитов (группа «Плацебо»).

Критерии исключения:

Пациент мог отказаться от участия в исследовании в любой момент по своему желанию. Кроме того, врач мог прекратить участие пациента в исследовании исходя из интересов пациента. Среди причин досрочного прекращения участия в исследовании могли быть (но не ограничены ими):

- 1) отказ от исследования;
- 2) развитие острого заболевания или обострения хронического;
- 3) появление нежелательного эффекта;
- 4) интоксикации в период проведения исследования (в том числе алкогольные интоксикации);
- 5) возникновение высыпаний и повреждений кожного покрова в области исследования;
- 6) прием лекарственных препаратов, физиотерапевтических воздействий, влияющих на клеточный метаболизм и микроциркуляцию;
- 7) несоблюдение пациентом процедур исследования;
- 8) потеря пациента для последующего наблюдения;
- 9) отмена терапии, в связи с развитием нежелательного явления;
- 10) административные причины;
- 11) возникновение иных причин, препятствующих проведению исследования или искажающих получаемые результаты.
- 12) несоблюдение графика визитов

Контроль результатов осуществлялся методом лазерная флуориметрия с помощью аппарата «ЛАЗМА СТ» (ООО НПП «LAZMA», Россия), состоящим из Анализатора «ЛАЗМА-Д» и Блока «ЛАЗМА-ТЕСТ». Проводились измерения в трёх временных отрезках («точках»): «первая» до процедуры, «вторая» спустя 60 минут после окончания воздействия ультрафиолетом, «третья» через 24 часа после воздействия.

Осуществлялась одновременная регистрация диагностических показателей микроциркуляции крови, микроциркуляции лимфы и амплитуд флуоресценции коферментов, участников окислительного метаболизма – восстановленный *никотинамидадениндинуклеотид* (НАДН) и окисленный *флавинадениндинуклеотид* (ФАД) – Анализатор «ЛАЗМА-Д».

Регистрация показателей проводилась в исходном состоянии ткани (также контролировалась температура кожи), при охлаждении до 10°C (снижение активности микроциркуляции и метаболизма) и при нагреве 35°C (повышение активности микроциркуляции и метаболизма). Контроль температуры, нагрев и охлаждение – Блок «ЛАЗМА-ТЕСТ».

Проведение температурной пробы: нагрев и охлаждение. Метаболические процессы клеточных структур организма энергозависимы. При охлаждении снижается утилизация коферментов и субстрата, при нагревании активируется утилизация. По результатам температурной пробы делают количественную оценку не утилизированных составляющих коферментов и субстрата, не вовлеченных в химические реакции в состоянии покоя. Чем более выражены изменения в концентрациях НАДН и ФАД при пробе с

нагревом, тем меньше утилизировано коферментов и субстрата в исходном состоянии ткани, значительнее снижение окислительного метаболизма у больного [3, 13].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью метода Фридмана, ANOVA и парных сравнений T-Вилкоксона (внутригрупповое сравнение). Межгрупповое сравнение проводилось методом (U) Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2016 и статистической программы «Statistica 7.0 for Windows» на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение. Динамика показателей по сравнению с исходным по группам. В соответствии с поставленными задачами исследования по изучению краткосрочного (1 час) и долгосрочного (24 часа) действия питья воды минеральной природной столовой питьевой «Эльбрус» на клеточный метаболизм, микрокровооток, микролимфоток у условно здоровых лиц, после ультрафиолетового облучения кожи в эритемной дозе первоначально была получена и описана динамика основных показателей в группах пациентов, принимавших МВ и принимавших «Плацебо».

Данные по группе пациентов, принимавших МВ. В группе пациентов, получавших внутрь МВ, было выявлено, по сравнению с исходным, статистически достоверное увеличение среднего показателя микроциркуляции внутри группы как по данным стандартного теста ($\chi^2 - 10,9; p=0,004$) (Friedman ANOVA), так и по данным теста по Вилкоксона через час ($T_W - 15,0; p=0,01$) и через сутки после воздействия ($T_W - 7,0; p=0,004$) (рис. 1). Сходные данные были получены через сутки по среднему показателю лимфотока после воздействия ($T_W - 18,0; p=0,03$) (рис. 1).

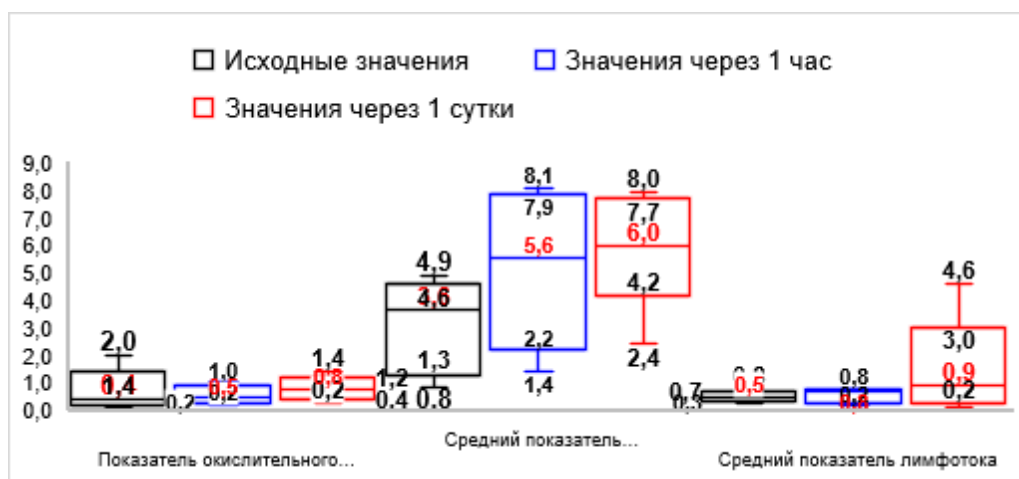


Рис. 1. Показатели окислительного метаболизма, микроциркуляции и лимфотока в группе «Эльбрус»

В этой же группе было выявлено по сравнению с исходным, статистически достоверное увеличение, по данным теста по Вилкоксона, через сутки после воздействия исходного показателя микроциркуляции ($T_W - 10,0; p=0,007$) (рис. 2).

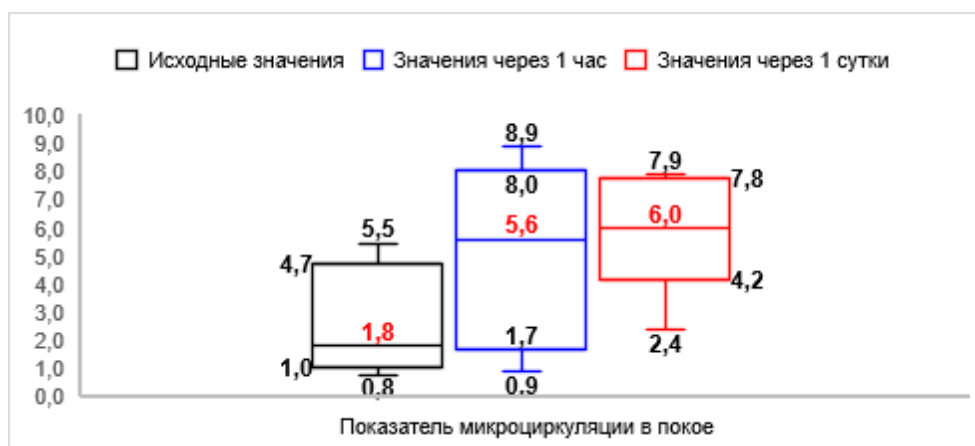


Рис. 2. Показатель микроциркуляции в покое в группе «Эльбрус»

Также было выявлено, по сравнению с исходным, статистически достоверное увеличение минимального показателя микроциркуляции, внутри группы ($\chi^2 - 7,4; p=0,01$) как по данным (*Friedman ANOVA*), так и по данным теста по Вилкоксоу через сутки после воздействия ($T_W - 3,0; p=0,002$) (рис. 3). Схожие изменения были выявлены по пиковому показателю микроциркуляции, по данным теста по Вилкоксоу, через сутки после воздействия ($T_W - 21,0; p=0,05$) (рис. 3).

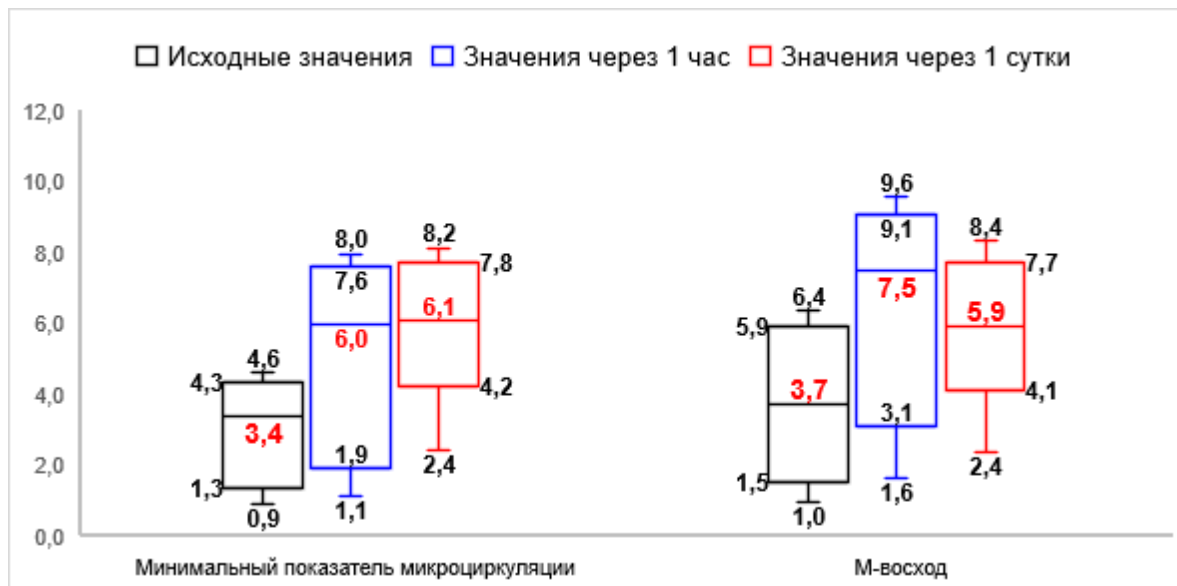


Рис. 3. Показатели минимального уровня микроциркуляции и М-восход в группе «Эльбрус»

В группе пациентов, получавших внутрь МВ, было выявлено, статистически достоверное увеличение среднего, исходного и минимального показателей микроциркуляции, по данным теста *Mann-Whitney U* ($U_{\text{средний показатель М}} - 30,0; p=0,002; U_{\text{исходный показатель М}} - 37,0; p=0,005; U_{\text{минимальный показатель М}} - 28,0; p=0,001$).

Таким образом, можно сделать вывод, что МВ торговой марки «Эльбрус», оказывает статистически достоверное протективное воздействие на тканевой метаболизм, повышает метаболические резервы клетки, активирует лимфоток в краткосрочной и долгосрочной перспективе после повреждающего действия ультрафиолетового облучения в эритемной дозе.

Данные по группе пациентов, принимавших «Плацебо». В группе пациентов, получавших внутрь кипячённую водопроводную воду («Плацебо»), было выявлено, по сравнению с исходным, статистически достоверное уменьшение среднего показателя лимфотока, как внутри группы ($\chi^2 - 8,0; p=0,01$) (*Friedman ANOVA*), так и по данным теста по Вилкоксоу через сутки после воздействия ($T_W - 3,0; p=0,005$) (рис. 4).

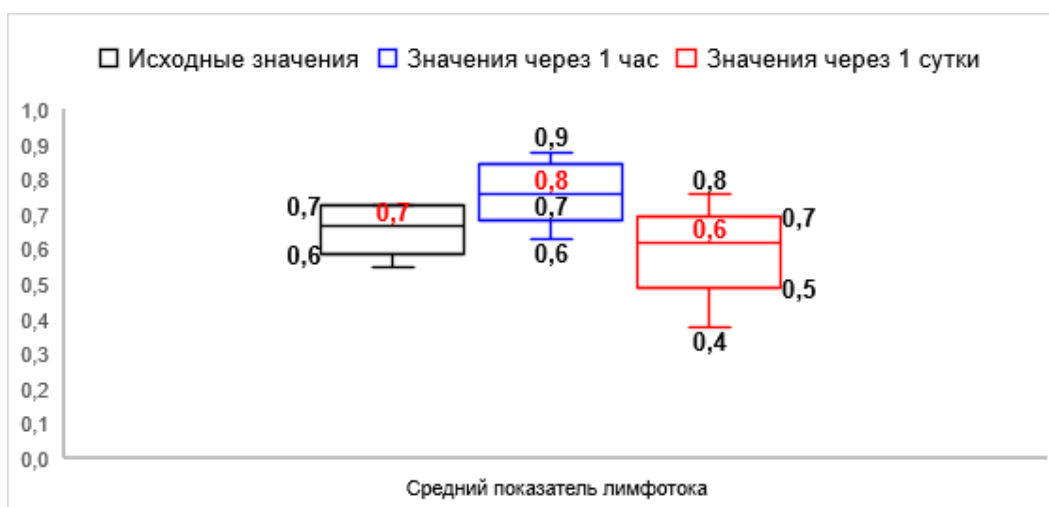


Рис. 4. Показатели лимфотока в группе «Плацебо»

В группе пациентов, получавших внутрь «Плацебо», было выявлено, по сравнению с исходным, статистически достоверное уменьшение показателя ФАД внутри группы ($\chi^2 - 8,5; p=0,01$) (*Friedman ANOVA*) (рис. 5).

В группе пациентов, получавших внутрь водопроводную воду (Плацебо), было выявлено, по сравнению с исходным, статистически достоверное увеличение показателя времени достижения реакции на изменение температуры внутри группы ($\chi^2 - 14,0; p<0,001$) (*Friedman ANOVA*) (рис. 6).

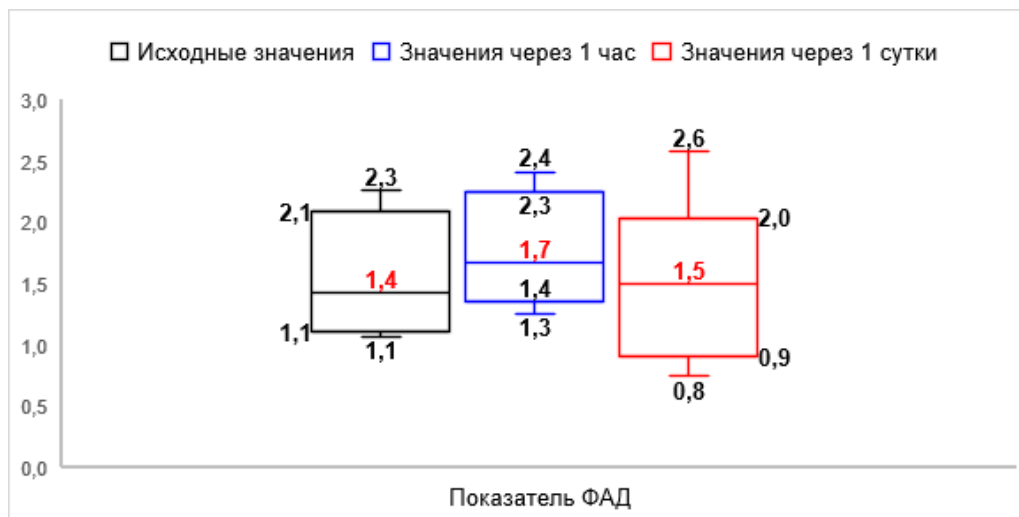


Рис. 5. Показатели ферментов дыхательной цепи (FAD) в группе «Плацебо»

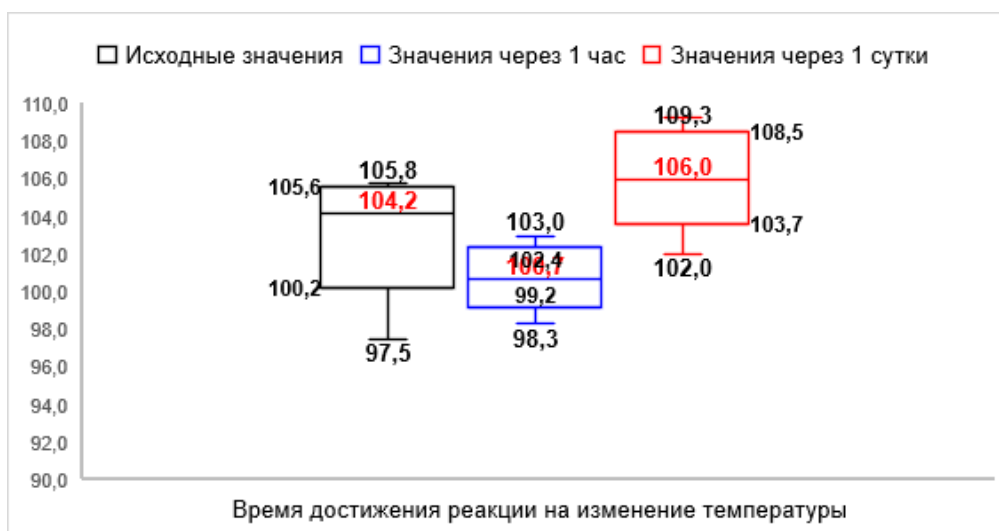


Рис. 6. Показатели времени достижения реакции в группе «Плацебо»

Также, выявлено что в группе пациентов, получавших внутрь «Плацебо», по сравнению с исходным, статистически достоверное уменьшение исходного показателя микроциркуляции внутри группы ($\chi^2 - 8,5; p<0,01$) (*Friedman ANOVA*) (рис. 7).

Таким образом, можно сделать вывод, что приём кипячёной водопроводной воды, не оказывает протективного воздействие на тканевой метаболизм и лимфоток, не влияет на показатели метаболических резервов клетки через 1 час и 1 сутки после повреждающего действия ультрафиолетового облучения в эритемной дозе.

Межгрупповые изменения через 1 час. В группе пациентов, получавших внутрь МВ, спустя 1 час после воздействия, было выявлено, по сравнению с группой пациентов, получавших «Плацебо», статистически достоверное увеличение среднего показателя микроциркуляции по данным критерия *Mann-Whitney U* ($U_{\text{средний показатель М}} - 40,0; p=0,02$) (рис. 8), увеличение показателя НАДФ по данным критерия *Mann-Whitney U* ($U_{\text{НАДФ}} - 40,0; p=0,02$) (рис. 9), увеличение резерва капиллярного кровотока по данным критерия *Mann-Whitney U* ($U_{\text{резерв капиллярного кровотока}} - 8,0; p<0,001$) (рис. 10) и увеличение исходного пока-

зателя микроциркуляции по данным *Mann-Whitney U* ($U_{\text{исходный показатель M}} = 40,0; p=0,02$) (рис. 11), а также увеличение минимального показателя микроциркуляции по данным критерия *Mann-Whitney U* ($U_{\text{минимальный показатель M}} = 36,0; p=0,01$) (рис. 12).

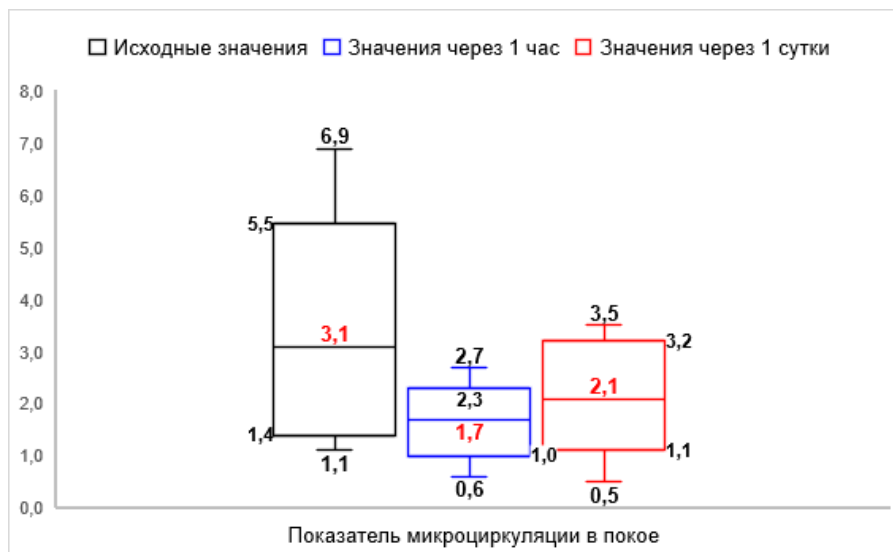


Рис. 7. Показатель микроциркуляции в покое в группе «Плацебо»

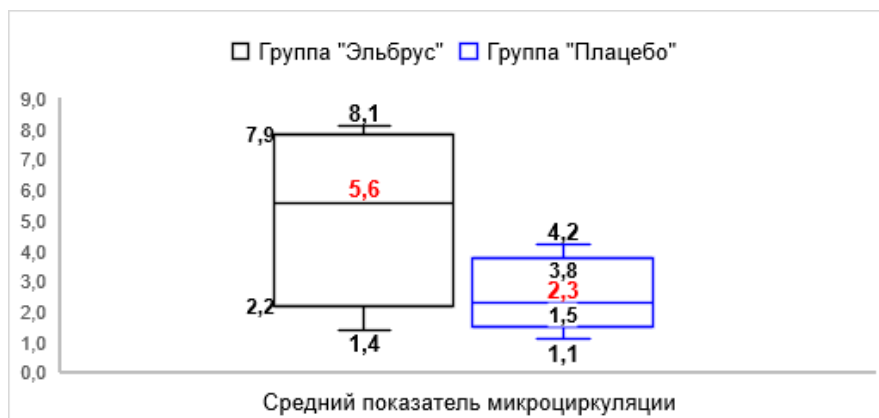


Рис. 8. Значения среднего показателя микроциркуляции в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 час

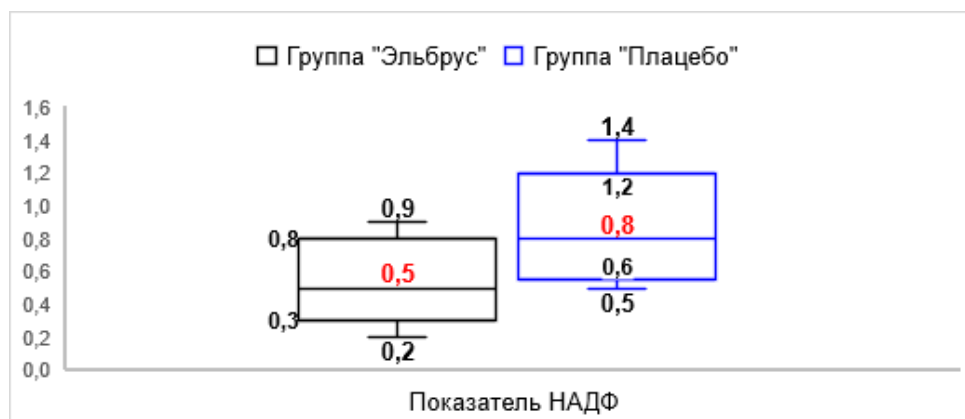


Рис. 9. Показатель ферментов дыхательной цепи (NADP) в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 час

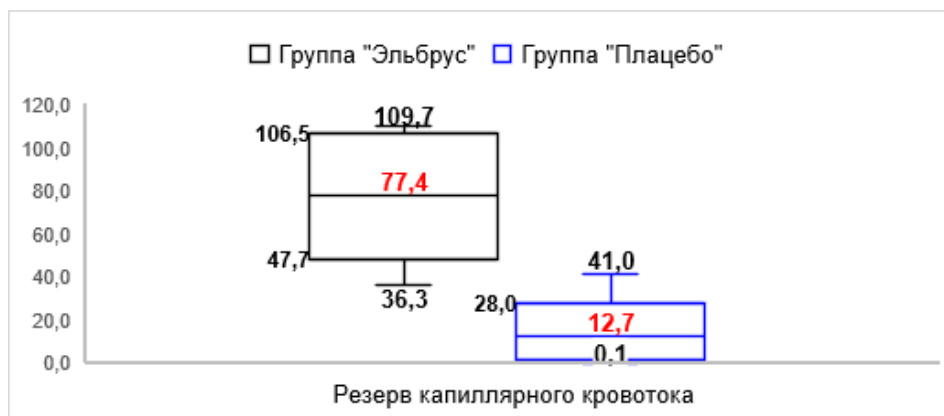


Рис. 10. Показатели резерва капиллярного кровотока в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 час

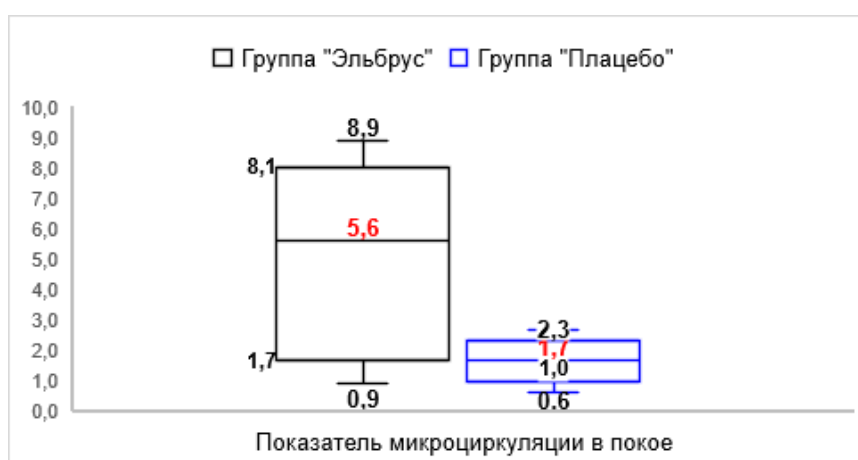


Рис. 11. Показатель микроциркуляции в покое в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 час

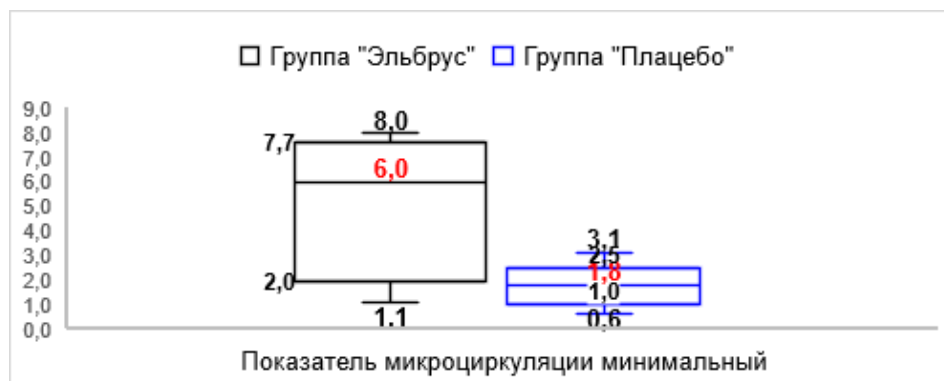


Рис. 12. Показатели микроциркуляции минимальной в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 час

Межгрупповые изменения через 1 сутки. В группе пациентов, получавших внутрь МВ, спустя 1 сутки после воздействия, было выявлено, по сравнению с плацебо, статистически достоверное увеличение показателя метаболизма по данным *Mann-Whitney U* ($U_{\text{ПОМ}} - 40,0; p=0,02$) (рис. 13). Также в ходе эксперимента в группе пациентов, получавших внутрь МВ, спустя 1 сутки после воздействия, было выявлено, по сравнению с плацебо, статистически достоверное увеличение среднего показателя микроциркуляции по данным *Mann-Whitney U* ($U_{\text{средний показатель М}} - 24,0; p=0,002$) (рис. 13), увеличение среднего показателя лимфотока по данным *Mann-Whitney U* ($U_{\text{средний лимфоток}} - 26,0; p=0,003$) (рис. 13), уменьшение показателя НАДФ по данным *Mann-Whitney U* ($U_{\text{исходный показатель М}} - 32,0; p=0,007$) (рис. 14), уменьшение времени достижения реакции на изменение температуры по данным *Mann-Whitney U*

(Увремя реакции – 28,0; $p=0,004$) (рис. 15) и увеличение исходного показателя микроциркуляции по данным *Mann-Whitney U* (Исходный показатель М – 20,0; $p<0,001$) (рис. 16), а также увеличение пикового показателя микроциркуляции (М восходящ.) по данным *Mann-Whitney U* (U М восходящ. – 20,0; $p<0,001$) (рис. 17), увеличение минимального показателя микроциркуляции по данным *Mann-Whitney U* (U минимальный показатель – 20,0; $p<0,001$) (рис. 17). По остальным показателям статистически достоверные результаты отсутствовали.

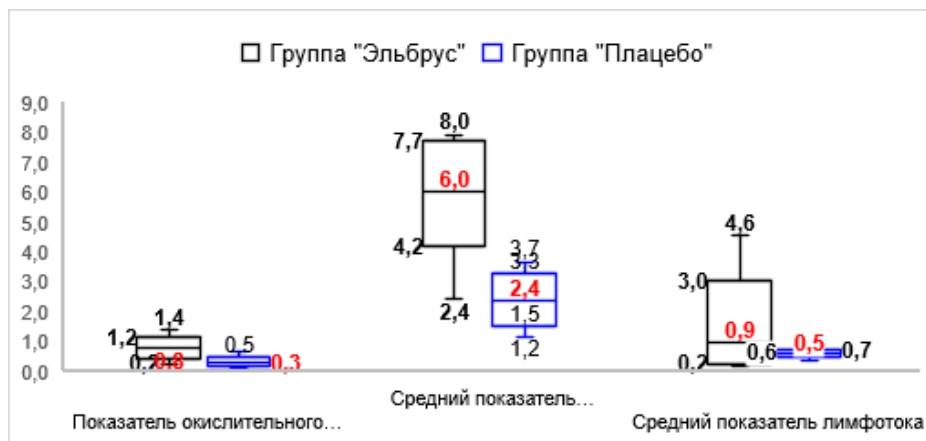


Рис. 13. Показатели окислительного метаболизма, микроциркуляции и лимфоцита в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 сутки

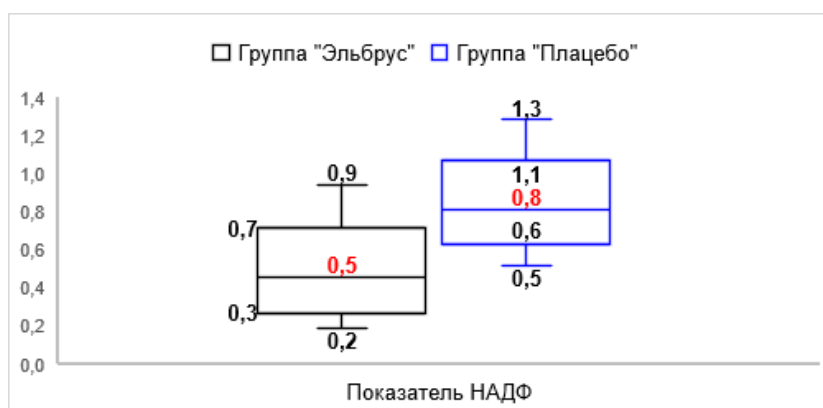


Рис. 14. Показатель ферментов дыхательной цепи (NADP) в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 сутки

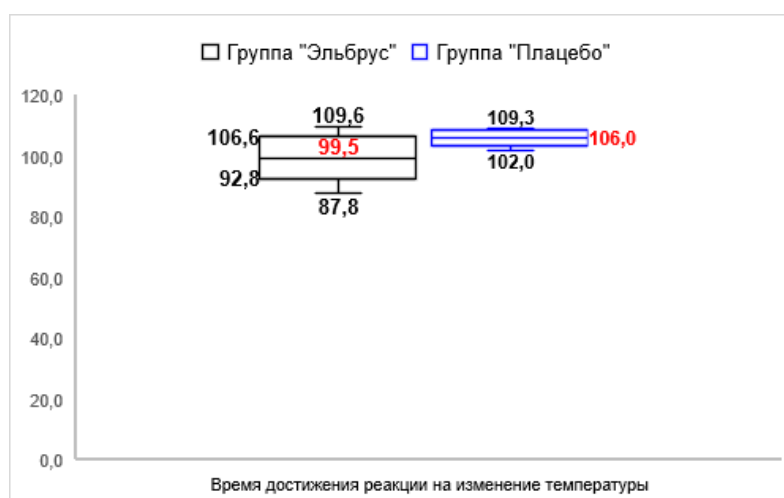


Рис. 15. Показатели времени реакции в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 сутки

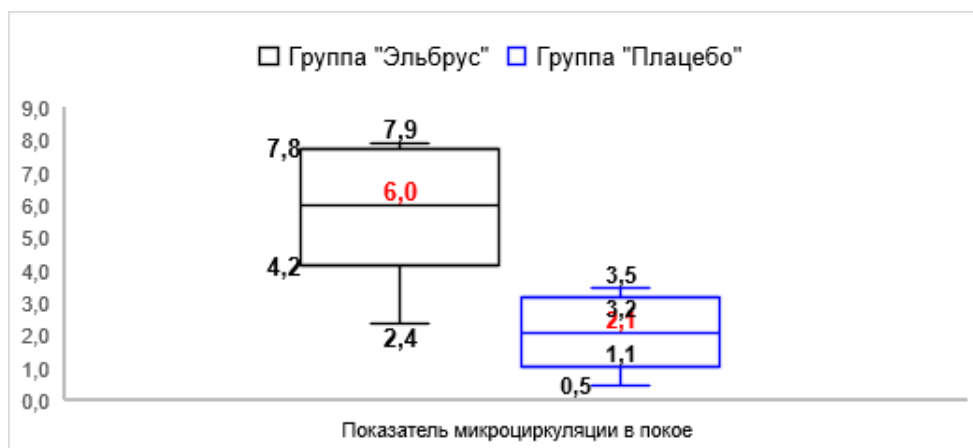


Рис. 16. Показатель микроциркуляции в покое в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 сутки

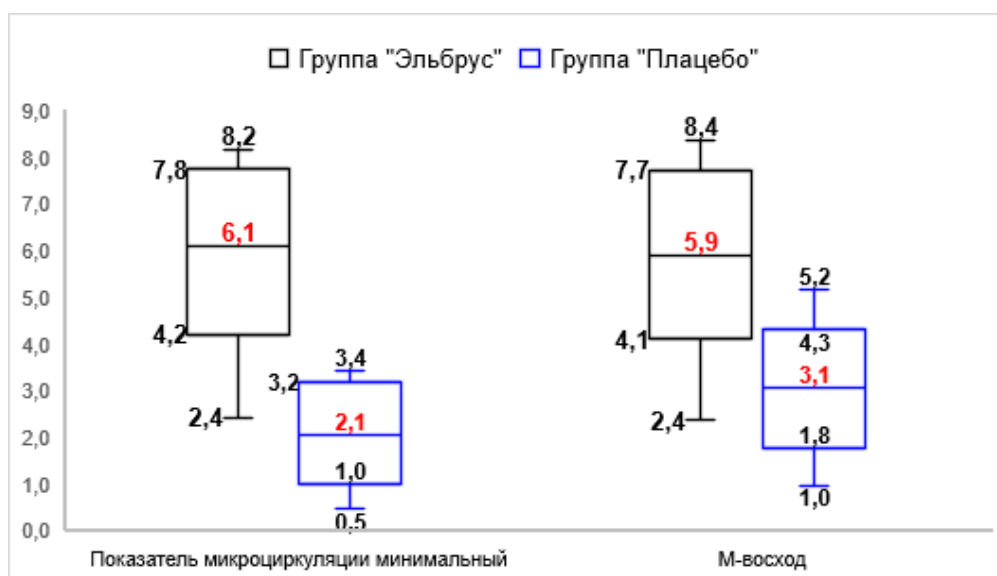


Рис. 17. Показатели микроциркуляции минимальной и м восходящ в группах воздействия «Эльбрус» и плацебо через 1 сутки

Таким образом, можно отметить, статистически достоверное, по сравнению с плацебо, увеличение основных показателей клеточного метаболизма, микроциркуляции и микролимфотока в группе сравнения через час и через сутки после воздействия ультрафиолетового облучения в эритемной дозе (5 стандартных доз).

Заключение. В ходе проведенного исследования по изучению протективного действия на кожу внутреннего применения минеральной природной столовой питьевой воды гидрокарбонатного магниево-кальциево-натриевого состава с повышенным содержанием диоксида углерода (торговое название «Эльбрус») в экспериментальном, проспективном, двойном, слепом плацебо-контролируемом исследовании у условно здоровых добровольцев после ультрафиолетового облучения кожи в эритемной дозе было выявлено, что в группе воздействия (в группе получающих минеральную природную столовую питьевую воду «Эльбрус» из расчета 2 литра ежедневно 3 суток подряд) статистически достоверное краткосрочное (1 час) и долгосрочное (24 часа) увеличение по сравнению с исходными данными показателей микроциркуляции и микролимфотока (средний показатель микроциркуляции, исходный показатель микроциркуляции, минимальный показатель микроциркуляции, пиковый показатели микроциркуляции, средний показатель лимфотока). В группе «Плацебо» (получающих кипяченую водопроводную воду из расчета 2 литра ежедневно трое суток подряд) статистически достоверной динамики данных показателей не выявлено.

При сравнении групп воздействия (МВ торговой марки «Эльбрус») и сравнения (группа, получающая «Плацебо») было получено статистически достоверное отличие, свидетельствующее о положительном воздействии питья изучаемой минеральной воды на показатели микроциркуляции, микролимфо-

тока и клеточного метаболизма (синтез НАДФ), что свидетельствует о выраженном протективном действии на кожу, подвергшуюся повреждающему действию ультрафиолетового излучения в эритемной дозе.

Литература

1. Бурлакова Е.Б. Изменения антиокислительной активности липидов при старении // Вопросы медицинской химии. 1976. Т. 22, № 4. С. 541–546.
2. Донцов В.И., Крутько В.Н. Персонализированная коррекция синдромов старения как новое направление превентивной медицины // Вестник восстановительной медицины. 2017. Т. 77, № 1. С. 30–36.
3. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно - тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность: Руководство для врачей. М.: Книжный дом "ЛИБРОКОМ", 2013. 496 с.
4. Мещанинов В.Н., Ястребов А.П., Гаврилов И.В., Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю. Организация и работа лаборатории антивозрастных технологий института медицинских клеточных технологий // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2013. № 1. С. 100–104.
5. Москалев А.А. Молекулярные биомаркеры старения для превентивной медицины // Вестник восстановительной медицины. 2017. Т. 77, № 1. С. 18–29.
6. Сергеев В.Н., Дыдыкин А.С., Фесюн А.Д., Зохранян П.Р. Использование специализированного пищевого продукта для энтерального питания «ЭНМИТ-говядина» в реабилитационных и профилактических программах: методические указания. М., 2020. 30 с.
7. Тарасевич А.Ф. Энергообразование и возраст. Хроническая тканевая гипоксия как причина развития оксидативного стресса // Вестник восстановительной медицины. 2018. Т. 83, № 1. С. 41–49.
8. Халявкин А.В., Крутько В.Н. От чего мы стареем и можно ли влиять на этот процесс? // Вестник восстановительной медицины. 2018. Т. 83, № 1. С. 38–40.
9. Шендеров Б.А. Микроэкологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия // Вестник восстановительной медицины. 2016. Т. 71, № 1. С. 21–28.
10. Юртаева Е.Ю., Доровских В.А., Симонова Н.В., Анохина Р.А., Штарберг М.А. Эффективность природных антиоксидантов при адаптации организма к холоду // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Т. 63. С. 70–74.
11. Chi C. Quantitative measurements of oxidative stress in mouse skin induced by X-ray irradiation // Chem. Pharm. Bull. 2005. Vol. 53, № 11. P. 1411–1415.
12. Dizdaroglu M., Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA // Free Radic Res. 2012. Vol. 46. P. 382–419.
13. Lo Y. Effect of treatment with silver sulfate on the physiological effects of natural mineral water // Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020. Vol. 98, № 4. P. 114–123.
14. Svobodova A.R. Acute exposure to solar stimulated ultraviolet radiation affects oxidative stress-related biomarkers in skin, liver and blood of hairless mice // Biol. Pharm. Bull. 2011. Vol. 34, № 4. P. 471–479.
15. Yumieniczec A. Oxidative stress in kidney and liver of alloxan-induced diabetic rabbits Effects of repaglinide // Acta diabet. 2005. Vol. 42, №2. P. 75–81.

References

1. Burlakova EB. Izmnenenija antiokislitel'noj aktivnosti lipidov pri starenii [Changes in the antioxidant activity of lipids during aging]. Voprosy medicinskoj himii. 1976;22(4):541-6. Russian.
2. Doncov VI, Krut'ko VN. Personalizirovannaja korrekcija sindromov starenija kak novoe napravlenie preventivnoj mediciny [Personalized correction of aging syndromes as a new direction of preventive medicine]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2017;77(1):30-6. Russian.
3. Krupatkin AI, Sidorov VV. Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno - tkanevyh sistem: Kolebanija, informacija, nelinejnost': Rukovodstvo dlja vrachej [Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: Fluctuations, information, non-linearity: A guide for doctors]. Moscow: Knizhnyj dom "LIBROKOM"; 2013. Russian.
4. Meshhaninov VN, Jastrebov AP, Gavrilov IV, Popov AM, Verzhbickaja TJu. Organizacija i rabota laboratorii antivozrastnyh tehnologij instituta medicinskih kletocnyh tehnologij [Organization and work of the laboratory of anti-aging technologies of the Institute of Medical Cell Technologies]. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2013;1:100-4. Russian.
5. Moskalev AA. Molekuljarnye biomarkery starenija dlja preventivnoj mediciny [Molecular biomarkers of aging for preventive medicine]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2017;77(1):18-29. Russian.
6. Sergeev VN, Dydykin AS, Fesjun AD, Zohrabjan PR. Ispol'zovanie specializirovannogo pishhevogo produkta dlja jenteral'nogo pitaniija «JeNMIT-govjadina» v reabilitacionnyh i profilaktičeskikh programmah: metodičeskie ukazaniija [The use of a specialized food product for enteral nutrition "ENMIT-beef" in rehabilitation and preventive programs: methodical instructions]. Moscow; 2020. Russian.

7. Tarasevich AF. Jenergoobrazovanie i vozrast. Hronicheskaja tkanevaja gipoksija kak prichina razvitiya oksidativnogo stressa [Energy education and age. Chronic tissue hypoxia as a cause of oxidative stress]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2018;83(1):41-9. Russian.

8. Haljavkin AV, Krut'ko VN. Ot chego my stareem i mozno li vlijat' na jetot process? [What causes us to age and is it possible to influence this process?] Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2018;83(1):38-40. Russian.

9. Shenderov BA. Mikroekologicheskaja jepigenetika stressa, zabolevanij, zdorov'ja i dolgoletija [Microecological epigenetics of stress, diseases, health and longevity]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2016;71(1):21-8. Russian.

10. Jurtaeva EJu, Dorovskih VA, Simonova NV, Anohina RA, Shtarberg MA. Jeffektivnost' prirodnyh antioksidantov pri adaptacii organizma k holodu [The effectiveness of natural antioxidants in the adaptation of the body to cold]. Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2017;63:70-4. Russian.

11. Chi C. Quantitative measurements of oxidative stress in mouse skin induced by X-ray irradiation. Chem. Pharm. Bull. 2005;53(11):1411-5.

12. Dizdaroglu M, Jaruga P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. Free Radic Res. 2012;46:382-419.

13. Lo Y. Effect of treatment with silver sulfate on the physiological effects of natural mineral water. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020;98(4):114-23.

14. Svobodova AR. Acute exposure to solar stimulated ultraviolet radiation affects oxidative stress-related biomarkers in skin, liver and blood of hairless mice. Biol. Pharm. Bull. 2011;34(4):471-9.

15. Yumieniczec A. Oxidative stress in kidney and liver of alloxan-induced diabetic rabbits Effects of repaglinede. Acta diabet. 2005;4(2):75-81.

Библиографическая ссылка:

Лобанов А.А., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Яковлев М.Ю., Андронов С.В., Гришечкина И.А., Попов А.И., Зайцев А.Р., Гущина Н.В., Терентьев К.В. Экспериментальное исследование протективного действия на кожу человека питья воды минеральной природной столовой питьевой «Эльбрус» при воздействии ультрафиолетового облучения и изучение возможности питьевого использования данной воды в программах антиэйджинговой терапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-4. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-4.pdf> (дата обращения: 26.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-4*

Bibliographic reference:

Lobanov AA, Fesyun AD, Rachin AP, Yakovlev MYu, Andronov SV, Grishechkina IA, Popov AI, Zaitsev AR, Gushchina NV, Terentiev KV. Jeksperimental'noe issledovanie protektivnogo dejstvija na kozhu cheloveka pit'ja vody mineral'noj prirodnoj stolovoj pit'evoj «Jel'brus» pri vozdejstvii ul'trafioljetovogo obluchenija i izuchenie vozmozhnosti pit'evogo ispol'zovanija dannoj vody v programmah antiyejdzhingovoj terapii [Experimental study of protective action on human skin drinking mineral natural water "Elbrus" under exposure to uv radiation and studying the possibility of drinking use of this water in anti-aging therapy programs]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 26];6 [about 13 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-4.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-4

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБОКОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
СУСПЕНЗИИ ПРЕФОРМИРОВАННОГО ПЕЛОИДА «*TINOVA*»
НА КЛЕТОЧНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ, МИКРОКРОВОТОК И МИКРОЛИМФОТОК
ПРИ НАРУЖНОМ ПРИМЕНЕНИИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

А.А. ЛОБАНОВ*, А.Д. ФЕСЮН*, А.П. РАЧИН*, М.Ю. ЯКОВЛЕВ*, С.В. АНДРОНОВ*,
И.А. ГРИШЕЧКИНА*, А.И. ПОПОВ*, А.Р. ЗАЙЦЕВ*, К.В. ТЕРЕНТЬЕВ*, Ю.Е. ВАШКЕВИЧ**,
В.В. СИДОРОВ***

* Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский
центр реабилитации и курортологии» Минздрава России,
ул. Новый Арбат, д.32, г. Москва, 121099, Россия

** ООО «Тайко», ул. Серпуховская Б., д. 44, этаж 3 пом.1 ком 34 оф. 7, г. Москва, 115093, Россия

*** ООО НПП «ЛАЗМА», ул. Твардовского, д.8, Технопарк «Строгино», г. Москва, 123458, Россия

Аннотация. Сапропель и бишофит оказывают противовоспалительное и репаративное действие используя различные точки приложения, лечебные субстанции, имеющие в своём составе их сочетание могут приводить к более устойчивому и выраженному синергетическому эффекту на функционирование различных органов и тканей. **Цель исследования** – изучить влияние суспензии преформированного пелоида «*Tinova*», представляющего собой комбинацию сапропеля месторождения «*Lohne-Sudlohne*» (*Oldenburg*, Германия) и бишофита месторождения «Светлоярское» (Волгоградская область, Россия) на клеточный метаболизм, микрокровоток и микролимфоток при наружном применении (аппликации на не поврежденную кожу) у условно-здоровых лиц. **Материалы и методы исследования:** в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России проведено доклиническое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, экспериментальное исследование с участием 12 условно-здоровых добровольцев. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (выписка из протокола заключения ЛЭК № 4 от 15.04.2021 г.). Добровольцы были набраны в соответствии со следующими основными критериями: отсутствие заболеваний в стадии обострения, интактные, не менее 1 месяца до эксперимента, участки кожи внутренней поверхности предплечья левой или правой руки, а также возраст в диапазоне от 18 до 65 лет. В исследовании принимало участие 9 мужчин (75%) и 3 женщины (25%), средний возраст испытуемых составил $44,3 \pm 13,7$ года, группы добровольцев были сопоставимы по полу и возрасту. Исследуемое вещество – суспензия преформированного пелоида «*Tinova*», представляющего собой комбинацию сапропеля месторождения «*Lohne-Sudlohne*» (*Oldenburg*), Германия и бишофита месторождения «Светлоярское» (Волгоградская область, Россия). Все испытуемые подписали информированное согласие. До проведения аппликации, у них выполнялось предварительное исследование с помощью лазерной флуометрии (аппаратный комплекс «ЛАЗМА-СТ», Россия). В соответствии с номером лечения условно-здоровые добровольцы получали аппликацию на кожу предплечья в течении 15 минут пелоида «*Tinova*» или увлажненной мучной массы по консистенции и тактильным ощущениям неотличимой от пелоида. Затем через 1 час и через 24 часа выполнялись контрольные исследования с помощью метода лазерной флуометрии. **Результаты и их обсуждение.** Аппликации преформированного пелоида «*Tinova*» в динамике через 24 часа после воздействия приводят к статистически достоверному ($p=0,02$) увеличению, по сравнению с исходными значениями, показателя окислительного метаболизма, ($p=0,007$) показателя НАДФ, а также среднего и пикового показателей микроциркуляции. В группе «Плацебо» статистически достоверных изменений показателей в динамике выявлено не было. При межгрупповом сравнении через 24 часа в группе аппликации пелоида «*Tinova*» по сравнению с группой «Плацебо» было выявлено статистически достоверно большее увеличение среднего показателя микроциркуляции ($p=0,003$) и среднего показателя лимфотока ($p=0,02$). **Выводы:** аппликации на не поврежденную кожу суспензии преформированного пелоида «*Tinova*», представляющего собой комбинацию сапропеля месторождения «*Lohne-Sudlohne*» (*Oldenburg*), Германия и бишофита месторождения «Светлоярское» (Волгоградская область, Россия) способствует выраженной активации микроциркуляции и микролимфотока в коже (статистически достоверно по сравнению с плацебо). Воздействие аппликаций обладает отсроченным эффектом на микроциркуляцию, микролимфоток и клеточный метаболизм, проявляющимся через сутки после воздействия (статистически достоверные отличия по сравнению с исходными данными).

Ключевые слова: пелоидный продукт «*Tinova*», микроциркуляция, лимфоток, тканевой метаболизм

DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFECT OF THE PREFORMED
PELOID "TINOVA" SUSPENSION ON CELL METABOLISM, MICROBLOOD AND
MICROLYMPHOTOC IN EXTERNAL LYTH APPLICATION

A.A. LOBANOV*, A.D. FESYUN*, A.P. RACHIN*, M.Yu. YAKOVLEV*, S.V. ANDRONOV*,
I.A. GRISHECHKINA*, A.I. POPOV*, A.R. ZAITSEV*, K.V. TEREENTIEV*, Yu.E. VASHKEVICH**,
V.V. SIDOROV***

*Federal State Budgetary Institution "Scientific Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of
the Ministry of Health of Russia, st. Novy Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia

** LLC "Taiko", st. Serpukhovskaya B., 44, floor 3 room 1 room 34 office 7, Moscow, 115093, , Russia

*** LLC NPP "LAZMA", st. Tvardovskogo, 8, Technopark "Strogino", Moscow, 123458, , Russia

Abstract. Sapropele and bischofite have an anti-inflammatory and reparative effect using various points of application, medicinal substances containing their combination can lead to a more stable and pronounced synergistic effect on the functioning of various organs and tissues. **The research purpose** was to study the effect of a suspension of the preformed peloid "Tinova", which is a combination of sapropel from the Lohne-Sudlohne deposit (Oldenburg, Germany) and bischofite from the Svetloyarskoe deposit (Volgograd region, Russia) on cell metabolism, microcirculation and micro-lymphocyte when applied externally (applications on intact skin) in conditionally healthy individuals. **Material and methods** of research: a preclinical, double-blind, randomized, placebo-controlled, experimental study with the participation of 12 apparently healthy volunteers was carried out at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of the Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of Russia. The study was approved by the local ethical committee of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of the RK" of the Ministry of Health of Russia (extract from the protocol of the conclusion of the LEK No. 4 daLAZMAted 04/15/2021). The volunteers were recruited in accordance with the following main criteria: absence of diseases in the acute stage, intact, at least 1 month before the experiment, areas of the skin of the inner surface of the forearm of the left or right hand, and age in the range from 18 to 65 years. The study involved 9 men (75%) and 3 women (25%), the average age of the subjects was 44.3 ± 13.7 years, the groups of volunteers were comparable in terms of gender and age. The test substance is a suspension of the preformed peloid Tinova, which is a combination of sapropel from the Lohne-Sudlohne deposit (Oldenburg), Germany and bischofite from the Svetloyarskoe deposit (Volgograd region, Russia). All subjects signed informed consent. Before the application, they underwent a preliminary examination using laser fluometry (hardware complex "LAZMA-ST", Russia). In accordance with the treatment number, conditionally healthy volunteers received an application on the forearm skin for 15 minutes with a peloid "Tinova" or a moistened flour mass indistinguishable from a peloid in consistency and tactile sensations. Then, after 1 hour and after 24 hours, control studies were performed using the method of laser fluometry. **Results:** the application of the preformed peloid "Tinova" in dynamics 24 hours after exposure leads to a statistically significant ($p = 0.02$) increase, compared with the initial values, in the oxidative metabolism index, ($p = 0.007$) in the NADP index, as well as the average and peak indicators of microcirculation. In the "Placebo" group, there were no statistically significant changes in indicators over time. In an intergroup comparison after 24 hours, the Tinova peloid group compared with the Placebo group showed a statistically significant increase in the mean microcirculation ($p = 0.003$) and the mean lymph flow ($p = 0.02$). **Conclusions:** application to intact skin of a suspension of the preformed peloid Tinova, which is a combination of sapropel from the Lohne-Sudlohne deposit (Oldenburg), Germany and bischofite from the Svetloyarskoe deposit (Volgograd region, Russia) promotes a pronounced activation of microcirculation and microlymph flow in the skin (statistically significant compared to placebo). The impact of the applications has a delayed effect on microcirculation, microlymph flow and cell metabolism, which manifests itself one day after exposure (statistically significant differences compared to the initial data).

Keywords: peloid product "TINOWA", microcirculation, lymph flow, tissue metabolism.

Введение. Сапропель (σαπρός «гнилой» + πηλός «глина; ил, грязь») — многолетние донные отложения пресноводных водоёмов, сформировавшиеся из остатков живых организмов, водной растительности, планктона, частиц почвы.

Сапропель содержит широкий спектр биологически активных веществ, оказывающих многогранное действие на организм человека. Химический состав сапропелей был хорошо изучен в том числе с использованием современных методов исследования: химический групповой, элементный, количественный функциональный, рентгено-флуоресцентный анализы, инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье, спектроскопия ядерно-магнитного резонанса, хромато-масс-спектрометрия, тонкослойная и жидкостная адсорбционная хроматография [2].

В составе сапропелей были выявлены: водорастворимые, легкогидролизуемые и трудногидролизуемые вещества, гуминовые, гиматомелановые и *фульвокислоты* (ФК), целлюлоза, лигнин, липиды, каротиноиды, простые и сложные эфиры, карбоновые кислоты (жирные, нафтеновые, ароматические), стерины, спирты, кетоны, производные хлорофилла, ксантофиллы, углеводороды, порфирины, бактериохлорофиллы, витамины, гормоноподобные вещества. Был выявлен широкий спектр аминокислот: аспарагиновая, глутаминовая, *L-α*-аланин, гистидин, лизин, аргинин. Углеводно-уроновые комплексы гексозы (Д-глюкоза, Д-галактоза, манноза), пентозы (ксилоза, арабиноза) и уроновые кислоты. Данные соединения обладают высокой биологической активностью в сочетании с способностью проникать через кожный барьер [4, 10, 11].

Иноидные, карбоксильные и фенольные функциональные группы. обладают высоким окислительно-восстановительным потенциалом, и оказывают выраженное антиоксидантное действие, так как являются биокатализаторами окислительно-восстановительных реакций, протекающих через стадию образования радикалов типа семихинонов, способствуют образованию нейтральной молекулы и менее активных радикалов [6, 10].

Стероидные вещества в составе сапропелей обладают кортизолоподобным действием, ингибируют абсорбцию в клетках эндотелия цитохромксидазы, ингибируют щелочную фосфатазу, тормозят действие гиалуронидазы, что приводит к снижению проницаемости сосудистой стенки, уменьшению экссудации и снижению активности воспаления [2].

Противовоспалительные свойства сапропеля могут быть применены в различных областях медицины [14]. А новой нишей использования сапропеля может стать лечение постковидного синдрома [15, 16].

Уменьшая свободнорадикальное и ферментативное повреждение структур клетки, применение сапропеля может позволить повысить синтез энергии в клетки, что увеличивает репаративный потенциал ткани, синтез эластических и коллагеновых волокон кожи, поддержанию нормального тургора ткани, следовательно, уменьшить признаки старения кожи, что может быть использовано в антиэйджинговой терапии.

Бишофит (Bishofit) Основное вещество – хлорид магния, выпадает из насыщенного раствора в виде кристаллогидрата $MgCl_2 \cdot 6H_2O$. Является природным минералом, включающим хлоридно-магниевонатриевый комплекс, йод, бром, железо и другие элементы.

Магний является коферментом цитохромной цепи митохондрий. При его достаточном поступлении повышается синтез макроэргических соединений, следовательно, возрастает синтез энергии в клетке [3]. Получаемая энергия затрачивается в том числе на синтез белка, эластина и коллагена, что повышает эластичность и репаративные свойства кожи [9].

Магний активирует 76% ферментов в организме человека. При дефиците магния нарушаются более 350 биохимических реакций, в том числе внутриклеточных и внеклеточных антиоксидантных систем [10].

Бишофит активирует белковый и липидный обмен и интенсивность окислительно-восстановительных реакций [1].

Сапропель и бишофит оказывают противовоспалительное и репаративное действие используя различные точки приложения, поэтому их сочетание может привести к более устойчивому и выраженному синергетическому эффекту.

Противовоспалительные свойства композиции сапропель + бишофит могут быть применены в следующих областях медицины: ревматологии, урологии, гинекологии, лечении заболеваний верхних дыхательных путей, спортивной медицине, дерматологии [9, 12-14]. Новой нишей применения сапропеля может стать лечение состояния после перенесённой новой коронавирусной инфекции (постковидного синдрома), характеризующегося мультисистемным поражением в патогенезе которого, значительную роль играют аутоиммунные факторы [15, 16].

Уменьшая своднорадикальное и ферментативное повреждение структур клетки применение сапропеля, может позволить повысить синтез энергии в клетки, что увеличивает репаративный потенциал ткани, синтез эластических и коллагеновых волокон кожи, поддержанию нормального тургора ткани, следовательно, уменьшить признаки старения кожи, последнее может быть использовано в антиэйджинговой терапии

Цель исследования – изучить влияние суспензии преформированного пелоида «*Tinova*», представляющий собой комбинацию сапропеля месторождения «*Lohne-Sudlohne*» (*Oldenburg*, Германия) и бишофита месторождения «Светлоярское» (Волгоградская область, Россия) на клеточный метаболизм, микрокровооток и микролимфоток при наружном применении (аппликации на не поврежденную кожу) у условно-здоровых лиц.

Материалы и методы исследования. В отделе изучения механизмов действия физических факторов *Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России* (ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России) было проведено доклиническое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, экспериментальное исследование с участием 12 условно-здоровых добровольцев. Добровольцы были

набраны в соответствии со следующими основными критериями: отсутствие заболеваний в стадии обострения, интактные, не менее 1 месяца до эксперимента, участки кожи внутренней поверхности предплечья левой или правой руки, а также возраст в диапазоне от 18 до 65 лет. В исследовании принимало участие 9 мужчин (75%) и 3 женщины (25%), средний возраст испытуемых составил $44,3 \pm 13,7$ года, группы добровольцев были сопоставимы по полу и возрасту.

Воздействие: Аппликации на неповрежденную кожу суспензии преформированного пелоида «*Tinova*», представляющего собой комбинацию сапропеля месторождения «*Lohne-Sudlohne*» (*Oldenburg*), Германия и бишофита месторождения «Светлоярское» (Волгоградская область, Россия).

Химико-физический состав суспензии пелоида «*Tinova*»:

Органические вещества: гуминовые кислоты по Эгертеру – 35,7%, целлюлоза и гемицеллюлоза – 25,92%, лигнин и гумины – 19,54%, экстрактивный битум – 11,43%, растворимые углеводы – 4,52%, содержание серы – 0,07%;

Неорганические вещества (на 100 г продукта): анионы – 115,89 мг, катионы – 41,35 мг, Cl^- – 16,00, Na^+ – 10,50, HCO_3^- – 61,00, K^+ – 5,50, NO_2^- – 0,05, NH_4^{+} – 12,55, NO_3^- – 20,50, Mg^{2+} – 3,00, SO_4^{2-} – 11,30, Ca^{2+} – 8,0, PO_4^{4-} – 7,04, Mn^{4+} – 0,05, Al^{3+} – 0,60, Fe^{2+} – 1,15, pH – 4,78.

Суспензия пелоида удовлетворяла нормам по засоренности, санитарно-бактериологическим показателям и т.д. комплексом пелоида и бишофита «Тинам».

Область воздействия: Внутренняя поверхность предплечья левой или правой руки.

Методика воздействия: Суспензия пелоида «*Tinova*» или плацебо (аппликация увлажненной мучной массы) применялась в виде аппликаций комнатной температуры на здоровую кожу.

Предплечье левой или правой руки испытуемого располагалось внутренней поверхностью вверх. Выбиралось место свободное от волос, шрамов, высыпаний, крупных сосудов, невусов, татуировок и других дефектов кожи. Через графарет 2 см×2 см отмечается биологически инертным маркером область проведения процедуры. Суспензия пелоида или плацебо наносилась слоем 2-3 мм и покрывалась черной, непрозрачной полиэтиленовой пленкой, предотвращающей быстрое высыхание и охлаждение. Непрозрачность пленки была необходима для предотвращения разоблачения суспензии пелоида и плацебо. Экспозиция 15 минут. Аппликации плацебо проводились аналогично аппликациям пелоида.

Слепой метод. В качестве плацебо использовалась увлажненная мучная масса по консистенции и тактильным ощущениям не отличающаяся от пелоида. Непрозрачная, черная полиэтиленовая пленка препятствовала визуальному разоблачению плацебо. Нанесение пелоида и его удаление проводилось при помощи ватного тампона, смоченного водопроводной водой комнатной температуры.

Метод контроля: лазерная флюометрия с помощью аппарата ЛАЗМА-СТ1.

Точки контроля: 1) до процедуры (фон); 2) через 1 час после процедуры для оценки присутствия стимулирующего эффекта пелоида; 3) через 1 сутки после процедуры для оценки затухания стимулирующего эффекта пелоида.

Распределение в группы и рандомизация. Распределение в группы проводилось в случайном порядке используя генератор случайных чисел. Сведения о распределении в определенную группу были недоступны участникам исследования, кроме главного исследователя, координатора исследования и представителей этического комитета, осуществлявших мониторинг.

Рандомизация осуществлялась методом «простых» конвертов. Вскрытие конверта с получением номера лечения проводилось на первом визите добровольца после измерения исходных параметров (первой точки контроля (фон)). «Расклепление» номера лечения осуществлялось координатором исследования после завершения всех процедур исследования на этапе подготовки статистической базы для выполнения статистических расчетов.

Все пациенты получали либо аппликацию пелоида, либо плацебо. На внутренней поверхности предплечья биологически инертным маркером выделялись участки для проведения теста. Локация для исследования выделялась в случайном порядке.

Условно-здоровые добровольцы, были распределены в 2 группы: 1 – «Пелоид» и 2 – «Плацебо».

Группа воздействия 1 – «Пелоид» получала аппликация пелоида «*Tinova*».

Группа сравнения 2 – «Плацебо» получала аппликация увлажненной мучной массы по консистенции и тактильным ощущениям неотличимой от пелоида.

Контроль этического комитета. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и применяемыми российскими законами, нормативными актами. На этапе планирования научно-исследовательской работы для определения графика визитов и процедур исследования использован ГОСТ Р ИСО 14155-2014. (Национальный стандарт Российской Федерации. Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика). Перед началом научно-

¹ Требования:

- Отказ от алкоголя за двое суток до эксперимента
- Отказ от курения за 2 часа до эксперимента

исследовательской работы, основные документы исследования (индивидуальная регистрационная карта, форма информационного листка для пациента и информированного согласия, основные сведения об изучаемой субстанции), были рассмотрены и одобрены в установленном порядке локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России. Этический комитет не вносил поправки к протоколу и одобрил рекламную информацию, используемую для набора пациентов в исследование, в соответствии с локальными регуляциями. Исследование проводилось под контролем этического комитета (выписка из протокола заключения ЛЭК при ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава РФ №4 от 15.04.2021).

Критерии включения. Добровольцы, в возрасте 18-65 лет, не имеющие на момент начала исследования острых заболеваний и хронических заболеваний в стадии обострения, изъявившие желание участвовать в исследовании, подписавшие добровольное информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Критерии не включения. Острые и хронические заболевания в стадии обострения.

Интоксикации за сутки перед исследованием.

Наличие высыпаний и повреждений кожного покрова в области исследования.

Кормящие и беременные женщины.

Лица, не допускающиеся к участию в доклинических и клинических исследованиях, согласно 61 ФЗ ст. 43. п. 6.

Критерии исключения. Пациент мог отказаться от участия в исследовании в любой момент по своему желанию. Кроме того, врач мог прекратить участие пациента в исследовании исходя из интересов пациента. Среди причин досрочного прекращения участия в исследовании могли быть (но не ограничены ими):

- 1) отказ от исследования;
- 2) развитие острого заболевания или обострения хронического;
- 3) появление нежелательного эффекта;
- 4) интоксикации в период проведения исследования (в том числе алкогольные интоксикации);
- 5) возникновение высыпаний и повреждений кожного покрова в области исследования.
- 6) прием лекарственных препаратов, физиотерапевтических воздействий, влияющих на клеточный метаболизм и микроциркуляцию;
- 7) несоблюдение пациентом процедур исследования;
- 8) потеря пациента для последующего наблюдения;
- 9) отмена терапии, в связи с развитием нежелательного явления;
- 10) административные причины;
- 11) возникновение иных причин, препятствующих проведению исследования или искажающих получаемые результаты.

Методы исследования. Контроль результатов осуществлялся с помощью аппарата «ЛАЗМА СТ», состоящим из Анализатора «ЛАЗМА-Д» и Блока «ЛАЗМА-ТЕСТ».

1. В исследовании осуществлялась одновременная регистрация диагностических показателей микроциркуляции крови, микроциркуляции лимфы и амплитуд флуоресценции коферментов, участников окислительного метаболизма – восстановленный *никотинамидадениндинуклеотид* (НАДН) и окисленный *флавинадениндинуклеотид* (ФАД) - Анализатор «ЛАЗМА-Д».

2. Регистрация показателей проводилась в исходном состоянии ткани (также контролировалась температура кожи), при охлаждении до 10°C (снижение активности микроциркуляции и метаболизма) и при нагреве 35°C (повышение активности микроциркуляции и метаболизма). Контроль температуры, нагрев и охлаждение – Блок «ЛАЗМА-ТЕСТ».

3. Проведение температурной пробы: нагрев и охлаждение. Метаболические процессы клеточных структур организма энергозависимы. При охлаждении снижается утилизация коферментов и субстрата, при нагревании активируется утилизация. По результатам температурной пробы делают количественную оценку не утилизированных составляющих коферментов и субстрата, не вовлеченных в химические реакции в состоянии покоя. Чем более выражены изменения в концентрациях НАДН и ФАД при пробе с нагревом, тем меньше утилизировано коферментов и субстрата в исходном состоянии ткани, значительнее снижение окислительного метаболизма у больного.

Статистическая обработка: Внутригрупповое сравнение проводилось методом Фридмана ANOVA и парных сравнений (критерий T-Вилкоксона). Межгрупповое сравнение проводилось методом (U Манна-Уитни). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных пакетов *Microsoft Excel 2016* и статистической программы «*Statistica 7.0 for Windows*» на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение. В группе пациентов, получавших пелоид было выявлено статистически достоверное увеличение показателей, характеризующих клеточный метаболизм, микрокровоток и микролимфоток только через сутки после воздействия, через 1 час статистически достоверной динамики данных показателей получено не было. В группе «Плацебо» статистически достоверная динамика не выявлена ни в одной точке контроля.

Так, в группе «Пелоид», через сутки после воздействия, наблюдалось статистически достоверное увеличение, по сравнению с исходными значениями, показателя окислительного метаболизма (ПОМ) ($T_W - 10,0; p=0,02$) (рис. 1) и показателя НАДФ, ($\chi^2 - 9,9; p=0,007$) (Friedman ANOVA) (рис. 2), что свидетельствует о увеличении активности окислительного фосфорилирования в клетке и увеличению ее энергетического потенциала.

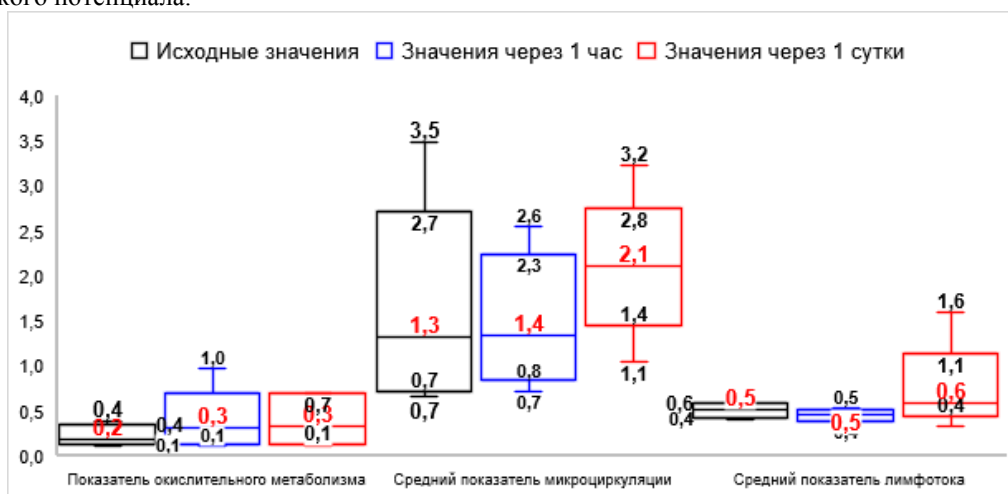


Рис. 1. Динамика показателей клеточного метаболизма, микрокровотока, микролимфотока в группе «Пелоид»

Статистически достоверное увеличение среднего показателя микроциркуляции ($\chi^2 - 8,5; p=0,01$) (Friedman ANOVA) ($T_W - 7,0; p=0,04$) (рис. 1), пикового показателя микроциркуляции ($\chi^2 - 8,5; p=0,01$) (Friedman ANOVA) ($T_W - 7,0; p=0,04$) (рис. 3) и показателя лимфотока ($\chi^2 - 9,9; p=0,007$) (Friedman ANOVA) (рис. 1).

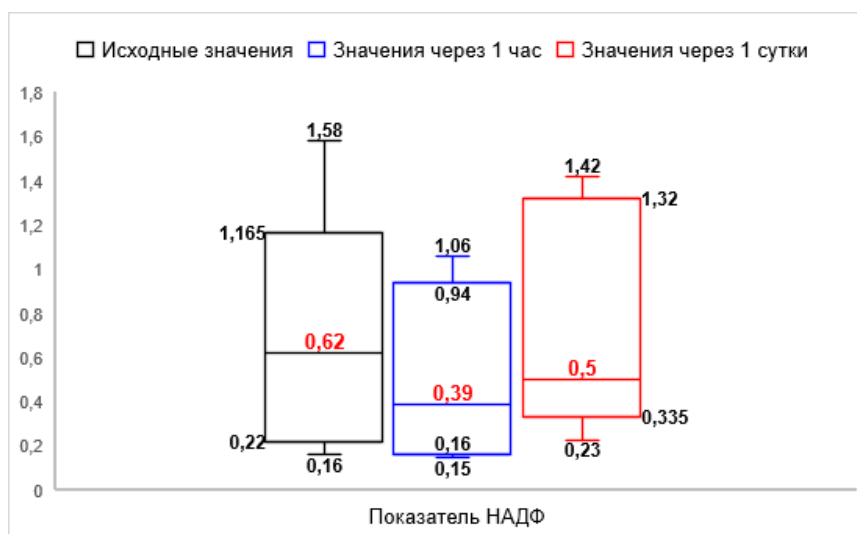


Рис. 2. Динамика НАДФ (фермента дыхательной цепи митохондрий) в группе «Пелоид»

Через 1 час после воздействия, при межгрупповом сравнении групп «Пелоид» и «Плацебо» статистически достоверные различия показателей микроциркуляции, лимфотока и клеточного метаболизма не выявлены ($p>0,05$).

Через 24 часа в группе «Пелоид» по сравнению с «Плацебо» было выявлено статистически достоверно большее увеличение среднего показателя микроциркуляции ($U_{\text{средний показатель М}} - 23,0; p=0,003$) (рис. 4), среднего показателя лимфотока ($U_{\text{средний лимфоток}} - 16,0; p=0,02$) (рис. 4).

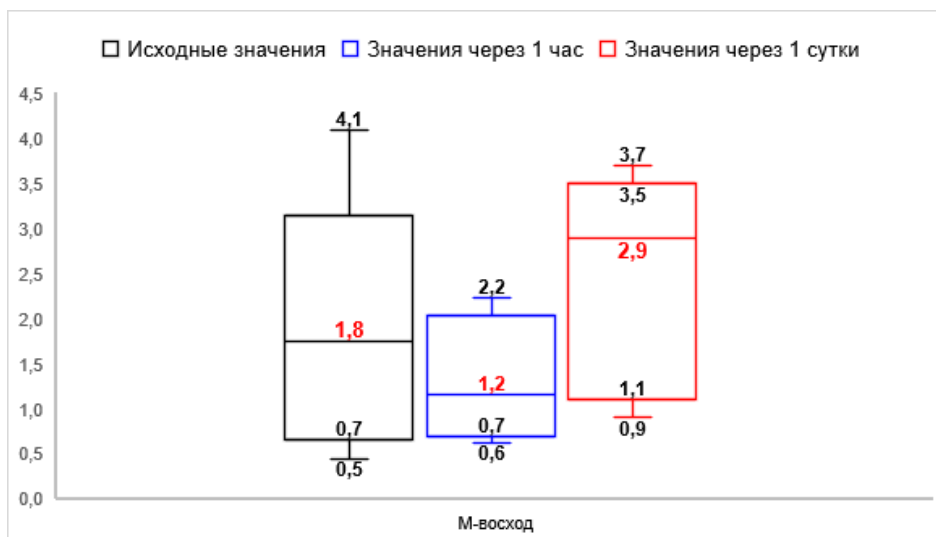


Рис. 3. Динамика показателя пиковой микроциркуляции (M восход) в группе «Пелоид»

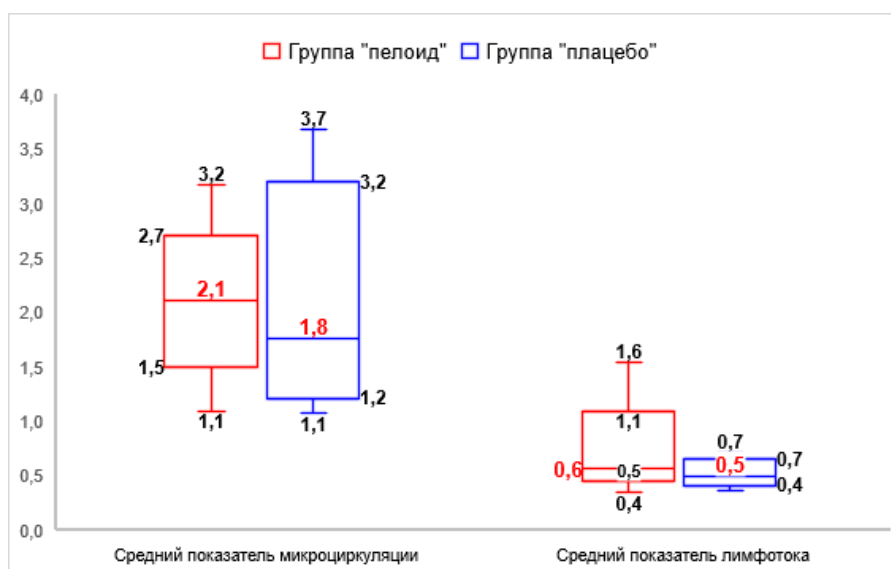


Рис. 4. Сравнение показателей микроциркуляции в группах «Пелоид» и «Плацебо» через 1 сутки.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что аппликации на не поврежденную кожу суспензии преформированного пелоида «*Tinova*», представляющего собой комбинацию сапропеля месторождения «*Lohne-Sudlohne*» (*Oldenburg*), Германия и бишофита месторождения «Светлоярское» (Волгоградская область, Россия) способствует выраженной активации микроциркуляции и микролимфотока в коже (статистически достоверно по сравнению с плацебо). Воздействие аппликаций обладает отсроченным эффектом на микроциркуляцию, микролимфоток и клеточный метаболизм, проявляющимся через сутки после воздействия (статистически достоверные отличия по сравнению с исходными данными).

В группе «Пелоид» наблюдалось статистически достоверное увеличение микролимфотока, что является необходимым условием удаления продуктов метаболизма из межклеточных пространств. Удаление средне и высокомолекулярных продуктов уменьшает нагрузку на антиоксидантные системы ткани, так как уменьшается количество субстрата способного вступить в перекисное окисление липидов. Повышение ресурсов антиоксидантной защиты оказывает противовоспалительное действие при любом типе воспаления, в том числе воспаления аутоиммунного генеза, что может быть использовано в терапии ревматоидного артрита, экземы, псориаза, постковидного синдрома. Уменьшение отечности за счет активации лимфотока может быть использовано при восстановлении после травм, последствий оперативных вмешательств на костях и суставах, спортивных травм, косметологических операций. Удаление молочной кислоты и других метаболитов, накапливающихся во внеклеточном пространстве, после интенсивных физических тренировок, может быть использовано в спортивной медицине для более быстрого вос-

становления спортсменов и повышения эффективности тренировочного процесса. Кроме того, активное удаление кислых метаболитов и средних молекул позволяет проводить профилактику блокады рецепторов эндотелия средними молекулами, сладжирования в капиллярном русле и избыточную проницаемость сосудистой стенки.

Статистически достоверное увеличение среднего показателя микроциркуляции в группе «Пелоид» свидетельствует о том, что увеличение микрокровотока не достигается за счет артериоловеноулярного шунтирования, следовательно увеличение кровотока будет приводить к увеличению трофики ткани, что может быть использовано в косметологии, антиэйджинговой терапии, лечении хронических заболеваний суставов, периферических нервах вне обострения, восстановлении после травм и оперативных вмешательств. В группе «Пелоид» через сутки после воздействия, наблюдалось статистически достоверное увеличение, по сравнению с исходными значениями, показателя окислительного метаболизма и синтеза НАДФ, что свидетельствует о увеличении энергетического потенциала клетки, что может быть использовано в косметологии и антиэйджинговой терапии для улучшения условий синтеза эластина, восстановления тургора и репарации эпителия [5]. Усиление репаративных процессов, так же может быть использовано при лечении воспалительно-дегенеративных процессов в не обострения при остеоартрите, ревматоидном артрите (вне обострения), заболеваний периферической нервной системы, заболеваний носоглотки и придаточных пазух носа, заболеваний репродуктивной системы, органов дыхания, после перенесенных травм и операций.

Выводы:

1. Аппликации преформированного пелоида «*Tinova*» через 24 часа после воздействия приводят к статистически достоверному ($p=0,02$) увеличению, по сравнению с исходными значениями, показателя окислительного метаболизма.
2. Аппликации преформированного пелоида «*Tinova*» через 24 часа после воздействия приводят к статистически достоверному ($p=0,007$) увеличению, по сравнению с исходными значениями, показателя НАДФ.
3. Аппликации преформированного пелоида «*Tinova*» через 24 часа после воздействия приводят к статистически достоверному увеличению, по сравнению с исходными значениями, среднего и пикового показателя микроциркуляции.
4. Через 24 часа в группе аппликации пелоида «*Tinova*» по сравнению с группой «Плацебо» было выявлено статистически достоверно большее увеличение среднего показателя микроциркуляции ($p=0,003$).
5. Через 24 часа в группе получающих аппликации пелоида «*Tinova*» по сравнению с группой «Плацебо», было выявлено статистически достоверно большее увеличение среднего показателя лимфотока ($p=0,02$).

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. М.: Медицина, 1991. 495 с.
2. Горбуновская О.М., Курзо В.Б., Будай Т.К. Новые методические подходы к анализу вещественного состава сапропелей // Химия твёрдого топлива. 2001. № 2. С. 73–81.
3. Иежеца И.Н. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магнийсодержащих лекарственных средств: автореф. дис.... д.б.н. Волгоград, 2008. 41 с.
4. Наумова Г.В., Стригуцкий В.П., Жмаков Н.А., Овчинникова Т.Ф. Связь молекулярной структуры гуминовых кислот и их биологической активности // Химия твёрдого топлива. 2001. № 2. С. 3–13.
5. Норлен Л. Новые взгляды на формирование, структуру и функционирование кожного барьера и их практическая значимость // Косметика и медицина. 2002. № 5. С. 8–17
6. Писарева С.И., Саратиков А.С., Юдина Н.В. Противовязвенная активность фенольных соединений торфа // Химия растительного сырья. 1998. № 4. С. 29–32.
7. Поберская В.А., Лян Н.А. Пелоидотерапия в педиатрической практике в условиях бальнеогрязевого курорта // Вестник восстановительной медицины. 2020. Т. 98, № 4. С. 77–81.
8. Сысуев Б.Б. Биофармацевтическая оценка мягких лекарственных форм на основе минерала бишофит // Современные наукоемкие технологии. 2004. № 1. С. 70.
9. Фокин В.П., Райхлин Н.Т., Посыльные И.А. Влияние бишофита на процесс рубцевания роговицы. Бишофит в лечении заболеваний суставов: Тезисы I Всероссийской конференции. Волгоград, 1993. С. 34–35.
10. Юдина Н.В., Писарева С.И., Саратиков А.С. Оценка биологической активности гуминовых кислот торфа // Химия твёрдого топлива. 1996. № 5. С. 31–34.
11. Carretero M.I. Clays in pelotherapy. A review. Part I: Minerology, chemistry, physical and physicochemical properties // Applied Clay Science. 2020. Vol. 189. P. 65–68.
12. Carretero M.I. Clays in pelotherapy. A review. Part II: Organic compounds: microbiology and medical applications // Applied Clay Science. 2020. Vol. 189. P. 122–126.
13. Gomes C. Peloids and pelotherapy: Historical evolution: classification and glossary // Applied Clay Science. 2013. Vol. 75-76. P. 28–38.

14. Lo Y. Effect of treatment with silver sulfate on the physiological effects of natural mineral water // Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020. Vol. 98, № 4. P. 114–123
15. Lutchmansingh D.D. A clinic plue-print for post-COVID-19 RECOVERY: Learning from the past, looking to the future // CHEST. 2020. №10. P. 65.
16. Yang L.-L., Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Chronic Diseases and Translational Medicine. 2020. Vol. 6. P. 79–86.

References

1. Avcyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. Mikrojelementozy cheloveka [Human trace elements]. Moscow: Medicina; 1991. Russian.
2. Gorbunovskaja OM, Kurzo VB, Budaj TK. Novye metodicheskie podhody k analizu veshhestvennogo sostava sapropelej [New methodological approaches to the analysis of the material composition of sapropels]. Himija tvjordogo topliva. 2001;2:73-81. Russian.
3. Iezheca IN. Fundamental'nye aspekty sozdaniya na osnove minerala bishofit magnijsoderzhashhih lekarstvennyh sredstv [undamental aspects of the creation of magnesium-containing medicines based on the mineral bischofite] [dissertation]. Volgograd; 2008. Russian.
4. Naumova GV, Striguckij VP, Zhmakov NA, Ovchinnikova TF. Svjaz' molekularnoj struk-tury guminovyh kislot i ih biologicheskoy aktivnosti [The relationship of the molecular structure of humic acids and their biological activity]. Himija tvjordogo topliva. 2001;2:3-13. Russian.
5. Norlen L. Novye vzglyady na formirovanie, strukturu i funkcionirovanie kozhnogo bar'era i ih prakticheskaja znachimost' [New views on the formation, structure and functioning of the skin barrier and their practical significance]. Kosmetika i medicina. 2002;5:8-17 Russian.
6. Pisareva SI, Saratkov AS, Judina NV. Protivojzvennaja aktivnost' fenol'nyh soedinenij torfa [Anti-ulcer activity of phenolic compounds of peat]. Himija rastitel'nogo syr'ja. 1998;4:29-32. Russian.
7. Poberskaja VA, Ljan NA. Peloidoterapija v pediatricheskoj praktike v uslovijah bal'neogryazevogo kurorta [Peloidotherapy in pediatric practice in the conditions of a balneogryazev resort]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2020;98(4):77-81. Russian.
8. Sysuev BB. Biofarmaceuticheskaja ocenka mjagkih lekarstvennyh form na osnove minerala bishofit [Biopharmaceutical evaluation of soft dosage forms based on the mineral bischofite]. Sovremennye naukoemkie tehnologii. 2004;1:70. Russian.
9. Fokin VP, Rajhlin NT, Posyl'nyh IA. Vlijanie bishofita na process rubcevanija rogovicy [The effect of bischofite on the process of scarring of the cornea. Bischofite in the treatment of joint diseases]. Bishofit v lechenii zabolevanij sustavov: Tezisy I Vserossijskoj konferencii. Volgograd; 1993. Russian.
10. Judina NV, Pisareva SI, Saratkov AS. Ocenka biologicheskoy aktivnosti guminovyh kislot torfa [Evaluation of the biological activity of humic acids of peat]. Himija tvjordogo topliva. 1996;5:31-4. Russian.
11. Carretero MI. Clays in pelotherapy. A review. Part I: Minerology, chemistry, physical and physico-chemical properties. Applied Clay Science. 2020;189:65-8.
12. Carretero MI. Clays in pelotherapy. A review. Part II: Organic compounds: microbiology and medical applications. Applied Clay Science. 2020;189:122-6.
13. Gomes C. Peloids and pelotherapy: Historical evolution: classification and glossary. Applied Clay Science. 2013;75-76:28-38.
14. Lo Y. Effect of treatment with silver sulfate on the physiological effects of natural mineral water. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020;98(4):114-23
15. Lutchmansingh DD. A clinic plue-print for post-COVID-19 RECOVERY: Learning from the past, looking to the future. CHEST. 2020;10:65.
16. Yang LL, Yang T. Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Chronic Diseases and Translational Medicine. 2020;6:79-86.

Библиографическая ссылка:

Лобанов А.А., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Яковлев М.Ю., Андронов С.В., Гришечкина И.А., Попов А.И., Зайцев А.Р., Терентьев К.В., Вашкевич Ю.Е., Сидоров В.В. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование воздействия суспензии преформированного пелоида «Tinova» на клеточный метаболизм, микрокровоток и микролимфоток при наружном применении у здоровых лиц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-5.pdf> (дата обращения: 29.11.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-5*

Bibliographic reference:

Lobanov AA, Fesyun AD, Rachin AP, Yakovlev MYu, Andronov SV, Grishechkina IA, Popov AI, Zaitsev AR, Terentiev KV, Vashkevich YuE, Sidorov VV. Dvoynoe slepoe placebokontroliruemoe issledovanie vozdejstvija suspenzii preformirovannogo peloida «Tinova» na kletochnyj metabolizm, mikrokrivotok i mikrolymfotok pri naruzhnom primenenii u zdorovyh lic [Double blind placebo-controlled study of the effect of the preformed peloid "Tinova" suspension on cell metabolism, microblood and microlymphotoc in external lyth application]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Nov 29];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-5

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

НЕЙРО-ГЛИЕ-ВАЗАЛЬНАЯ ТРАНСМИССИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА

Ю.А. МАТВЕЕВ, Д.Г. ПАВЛУШ, И.В. КОВАЛЕВА

*Тихоокеанский государственный медицинский университет
пр-т Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Россия, e-mail: nymatveeva@mail.ru*

Аннотация. В обзоре представлен критический анализ данных о морфологии нейро-глие-сосудистого комплекса и его значении в регуляции сосудистого тонуса и функциональной гиперемии мозга. Обосновывается концепция регуляторного механизма с участием дендровазальных и аксовазальных связей, где прямое медиаторное действие на сосуд дополняют ангиотензин- и NO-ергическая системы мозга. Их антагонистическое влияние на сосудистые гладкие миоциты являются связующим звеном между импульсной активностью нейронов и интенсивностью локального кровотока. Астроциты представляют центральное звено нейровазального взаимодействия, обеспечивают поступление широкого спектра мессенджеров вазотропного действия. К ним относятся ионы кальция и калия, вазоконстрикторные и вазодилатационные агенты. Увеличение уровня Ca^{2+} в астроцитах зависит от активности локальной нейронной сети, ведет к секреции в нейропил вазоконстриктора 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты, и вазодилаторов – простагландина E2 и эпоксиэйкозатриеновой кислоты. Нейро-глие-сосудистая трансмиссия контролируется уровнем гипоксии и накоплением лактата и АТФ между отростками астроцитов. Внеклеточная концентрация АТФ в этом случае является критическим параметром в организации сосудистого тонуса. Состояние нейрососудистого сигналинга становится определяющим фактором повреждения ткани мозга при гипоксии и ишемии.

Ключевые слова: нейроны, астроциты, микроциркуляция, гладкие мышечные клетки артериол.

NEURO-GLIEVASAL TRANSMISSION AND REGULATION OF CEREBRAL BLOOD FLOW

YU.A. MATVEEV, D.G. PAVLUSH, I.V. KOVALEVA

*Pacific State Medical University,
Ostryakova Ave., 2, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: nymatveeva@mail.ru*

Abstract. The review presents a critical analysis of data on the morphology of the neuroglia-vascular complex and its role in the regulation of vascular tone and functional brain hyperemia. The concept of a regulatory mechanism with the participation of dendrovasal and axovasal connections is substantiated, where the direct mediator effect on the vessel is complemented by the angiotensin- and NO-ergic systems of the brain. Their antagonistic effect on vascular smooth myocytes is the link between the impulse activity of neurons and the intensity of local blood flow. Astrocytes represent the central link of neurovascular interaction, provide the flow of a wide range of messengers of vasotropic action. These include calcium and potassium ions, vasoconstrictor and vasodilation agents. An increase in the level of Ca^{2+} in astrocytes depends on the activity of the local neural network, leading to the secretion of the vasoconstrictor 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in the neuropil, and the vasodilators - prostaglandin E2 and epoxyeicosatrienoic acid. Neuro-glia-vascular transmission is controlled by the level of hypoxia and the accumulation of lactate and ATP between the processes of astrocytes. The extracellular concentration of ATP in this case is a critical parameter in the organization of vascular tone. The state of neurovascular signaling becomes a determining factor in brain tissue damage during hypoxia and ischemia.

Keywords: neurons, astrocytes, microcirculation, smooth muscle cells of arterioles

Начиная с классических работ Моссо (1880) и Sherrington (1890), а затем в статьях современных авторов [11-14] постулируется наличие в мозге собственных регуляторных связей, обеспечивающих интенсивность локального кровотока. Этот гомеостатический механизм адаптирует поступление глюкозы и кислорода к уровню метаболической потребности нейронов без изменения системного артериального давления. В основе этой *функциональной гиперемии* (ФГ) находятся нейрогуморальные, синаптические и эндотелиозависимые изменения калибра церебральных сосудов.

В настоящей работе представлен краткий обзор данных о состоянии нейро-сосудистых факторов и значении глиальных клеток в поддержании вазомоторных эффектов, медиаторного и метаболического обмена.

Морфология нейро-глие-сосудистых отношений. Исследования динамики мозгового кровотока доказывают существование тесной структурной взаимосвязи микрососудов, глиальных клеток и нейро-

нов из их ближайшего микроокружения. Формирующийся здесь *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ) функционирует как часть многоклеточной нейроваскулярной единицы, которая включает нейроны, астроциты, перициты, микроглию и микрососуды. Избирательную проницаемость ГЭБ обеспечивают эндотелиоциты, на поверхности которых экспрессируются транспортные белки и рецепторы различных регуляторных молекул. Особый интерес в этом контексте представляет возможность одновременного высвобождения оксида азота и эндотелина, оказывающих на гладкие миоциты стенки сосудов противоположный физиологический эффект [1]. Астроциты покрывают до 99% площади сосудистой стенки, формируют промежуточное звено между нейронами и эндотелиоцитами и динамически реагируют на синаптическую активность. Эффективным маркером этих взаимосвязей являются *глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)*, глутаминсинтетаза, ГАМК-трасаминаза и другие ферменты.

Отростки астроцитов и эндотелиоциты устанавливают реципрокную связь благодаря циркуляции между ними различных сигнальных молекул, ростовых факторов и нейротрофинов, ионов калия и кальция. Например, *сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)* индуцирует ангиогенез, а активность соседних нейронов и астроцитарной глии стабилизирует микроциркуляторное русло [4]. В сложный механизм ангиогенеза включаются также микроглиальные клетки – резидентная популяция макрофагов и циркулирующих моноцитов [27].

Предположение о критической роли астроцитов в регуляции сосудов детально обосновал Кахаль. Он писал: «Периваскулярные нейроглиальные клетки живут только в непосредственной близости от капилляров серого вещества, к которым они направляют один или несколько толстых отростков, касающихся эндотелия снаружи. Каждый капилляр контактирует с тысячами таких отростков, которые расходятся от него во всех направлениях. Вероятно, их назначение состоит в локальном расширении сосудов» (1895). В настоящее время это положение дополнено новыми данными о тесных контактных отношениях перицитов и капилляров мозга. Установлено, что перициты экспрессируют сократительные белки [34, 42] и активно меняют размер своих отростков, охватывающих сосуд. Мембраны перицитов получают терминали тормозных и возбуждающих нейронов и выступают как важное регуляторное звено, обеспечивая подвижность капиллярной стенки [42, 43]. Например, глутамат-индуцированная релаксация перицитов опосредуется активацией рецепторов *простагландина E2 (PGE2)* и торможением синтеза вазоконстриктора *20-гидроксизикозатетраеновой кислоты (20-HETE)* [22]. Считается, что функциональную стыковку этих механизмов опосредует оксид азота, который контролирует состояние гладкомышечных клеток артериол. Перициты индуцируют поляризацию астроглиальных отростков, и не случайно их дегенерация ведет к значительному нарастанию проницаемости сосудов [5]. Перициты проявляют также свойства стволовых клеток, что делает их потенциально способными дифференцироваться в другие типы клеток, участвующих в нейровазальной регуляции [43].

Взаимосвязь нейрональной активности и вазотрансмиссии. В любой момент времени нейрон получает до 10 000 синапсов и устанавливает контакты с примерно таким же количеством мишеней [1]. Этот информационный процесс требует значительной мобилизации энергии, которая аккумулируется в результате окислительного метаболизма и анаэробного гликолиза [23, 36]. С учетом того, что каждый синапс участвует в многообразных нейропластических процессах, особую актуальность приобретает адекватное снабжение нейрона субстратами из крови [35]. В отсутствии их поступления жизнеспособность мозга сохраняется у человека до 5-7 минут, а у крысы не превышает трех минут [28, 37, 41]. Вполне естественно, что в мозге формируется собственная система регуляции, которая адаптирует импульсную активность нейронов к уровню их кровоснабжения. Поступление кислорода и питательных веществ в мозг контролируется базальным тонусом кровеносных сосудов, а также изменениями тонуса, возникающими при ФГ. Базальный сосудистый тонус регулируется рядом механизмов. К ним относятся внешняя иннервация вегетативной нервной системы, внутренняя иннервация подкорковых нейронов и корковых интернейронов, а также локальное высвобождение вазоактивных агентов из сосудистых клеток [17, 24, 32]. Ряд вазоактивных агентов модулируют цереброваскулярный тонус, в том числе норадреналин, высвобождаемый симпатическими терминалями и нейронами голубого ядра, серотонин, секретлируемый нейронами ядер шва и нейропептиды локальных интернейронов [24, 25, 48].

Региональное регулирование мозгового кровотока нейронами представляет собой сложный процесс, зависящий от зрелости нейрональной сети, нейронного состава конкретной области мозга и их нейрохимической специализации, интенсивности нейрональной и глиальной активности, а также наличия потенциальных ишемических повреждений. Наше понимание организации этих процессов базируется на инновационном представлении о прямых нейровазальных и нейро-глие-сосудистых коммуникациях. В этих взаимосвязях происходит свободная циркуляция трофических и медиаторных факторов, образующих целостную систему согласованной нейро-глие-сосудистой трансмиссии. Каждый элемент этих взаимосвязей является Ca^{2+} - и/или K^{+} -зависимым, реагирует на изменение импульсной активности нейронов и включается в регуляцию ФГ. Первостепенное значение астроцитов в этом процессе не вызывает сомнений. Однако здесь возникает ряд нерешенных проблем.

Во-первых, неясно, какие типы глутаматных рецепторов генерируют переток ионов Ca^{2+} в астроциты и участвуют ли в них другие медиаторы [10]. Во-вторых, функциональная гиперемия не всегда зависит от содержания ионов Ca^{2+} . Поэтому возможно существование других молекулярных регуляторов подвижности сосудов. К ним в частности относятся нитрооксид- и ГАМК-ергические нейровазальные контакты [3, 25]. Во всех этих случаях регистрируются выраженные вазодилатационные эффекты и усиление кровотока, а значительная часть общего сосудистого сопротивления, вероятно, находится в мелких сосудах [15, 22, 38]. Однако регуляция кровотока формируется и на уровне капиллярной сети. Известно, что сенсорная стимуляция приводит к активному расширению капилляров головного мозга [22]. Активная регуляция кровотока капиллярами также была показана в сетчатке, где стимуляция мерцающим светом приводит к селективному расширению специфических капилляров [7, 8, 26, 29].

Гуморальная регуляция сосудистого тонуса. Импульсная активность нейронов, распространяющаяся деполяризация и волновые процессы головного мозга ведут к ФГ – временному усилению кровотока и повышению тонуса микрососудов. В настоящее время предлагается несколько механизмов гуморального контроля интенсивности мозгового кровотока. С одной стороны, его опосредует отрицательная обратная связь между уровнем CO_2 и активностью вегетативной иннервации сосудистой стенки [47]. Другой источник нейро-сосудистой иннервации формирует дендро- и аксозавальные контакты из их ближайшего микроокружения. Последние регулируют подвижность сосудов в соответствии с импульсной активностью нейронов. При анализе общемозговой активности было показано неоднородное распределение кровотока по областям мозга. При этом отмечено, что в активные области мозга поступает больше кислорода, чем потребляется [16, 18]. Этот избыток кислорода лежит в основе так называемого *BOLD*-эффекта (*blood oxygen level-dependent*), который часто выявляется при функциональной магнитно-резонансной томографии. При этом эффекте повышенный уровень кислорода в крови обнаруживается по изменению магнитных свойств гемоглобина и соотношению его оксигенированной и дезоксигенированной форм [49].

Активные нейроны высвобождают нейромедиаторы, вызывающие увеличение глиального и внеклеточного уровней ионов K^+ и Ca^{2+} . Эти последние стимулируют высвобождение вазоактивных метаболитов *арахидоновой кислоты* (АК) из отростков астроцитов в кровеносное русло. Синтез *PGE2* и *эпоксигозатриеновой кислоты* (EETs) ведет к расширению сосудов, а *20-HETE* вызывает обратный эффект. Нейроны и астроциты влияют на тонус гладких миоцитов артериол и перicyтов капилляров посредством выработки вазоактивных факторов. К ним относятся *COX-2*-ассоциированные простагоиды, *оксид азота* (NO), ацетилхолин, кортикотропин, нейропептид Y и соматостатин [18, 20]. Кислород также модулирует регуляцию кровотока астроцитами. В условиях физиологической нормы экскреция ионов Ca^{2+} из астроцитов вызывает вазодилатацию, однако при различных формах окислительного стресса наблюдается вазоконстрикция.

Эндотелий вырабатывает вазорелаксирующий фактор – NO, а также вазоконстрикторные – ангиотензин и эндотелин. Помимо эндотелия эти факторы активно поступают со стороны нейронов и астроцитов. Об активности наработки этих веществ можно косвенно судить по локализации нейрональной и эндотелиальной NO-синтазы, ангиотензин- и эндотелин-превращающих ферментов соответственно. Их локализация в нервных центрах неоднородна. Например, в неокортексе человека NO-синтаза экспрессируется исключительно в ГАМК-ергических непиримидных нейронах, в стволе головного мозга – моноамин-, серотонин- и холинергических клетках, в коре мозжечка – в глутамат- и ГАМК-ергических интернейронах [2, 25, 27]. Установленная нейрохимическая гетерогенность ангиотензин- и NO-ергических клеток указывает на их различное участие в регуляции сосудистого тонуса, который зависит от нейрохимического и импульсного поведения нервных клеток.

Предположение о том, что ФГ связана с активностью астроцитов было высказано Полсоном и Ньюменом в 1987. По мнению авторов, этот феномен опосредуют ионы K^+ , которые поступают в кровеносные сосуды из терминалей отростков астроцитов при возбуждении нейронов. Позже установлено, что этот процесс дополняют простагландины [40]. Высвобождение простагландина *PGE2*, возникающее в результате увеличения глиального Ca^{2+} , вызывает расширение сосудов. Например, расширение артериол в коре головного мозга возникает при экструзии астроцитарного Ca^{2+} через механизм, чувствительный к ингибированию *циклооксигеназы-1* (ЦОГ-1), ключевого фермента синтеза *PGE2* из АК [32, 39]. Показано, что астроциты экспрессируют высокую активность ЦОГ-1 и высвобождают *PGE2* по Ca^{2+} -зависимому механизму [32, 45].

Анализ вазомоторных эффектов астроцитов показывает, что в каждый момент времени глия выделяет факторы с противоположным действием на сосуд. Центральным остается вопрос о границе смещения этих эффектов, тем более, что нейрональная активность оказывает одновременно вазоконстрикторное и дилатационное влияние [46]. Предполагается [44], что критическим параметром в организации вазомоторики выступает удельное содержание O_2 в неропиле. Так, сужение артериол, вызванное высвобождением Ca^{2+} из астроцитов в растворах с высокой концентрацией O_2 (95%) сменяется дилатацией при снижении O_2 до 20%. Вероятно, кислородная модуляция нейроваскулярного взаимодействия происходит

из-за повышения внеклеточного лактата. Последний всегда нарастает при снижении концентрации O_2 и одновременном снижении обратного захвата *PGE2* глией [21, 40]. Однако при высоком pO_2 в нейропиле уже преобладает превращение АК в *20-НЕТЕ*, приводящее к сужению, тогда как при низком pO_2 доминирует *PGE2*-ассоциированная дилатация. Гипоксемическая вазоконстрикция возникает при повышении уровня аденозина в ткани мозга. Это явление часто наблюдается в фокусе ишемического инсульта и коррелирует с накоплением лактата между отростками астроцитов, которые не в состоянии компенсировать его содержание ввиду редукции обратного захвата. В этом случае формируется порочный круг взаимодополнительных эффектов вазоконстрикция и ишемии [27]. Альтернативную регуляторную цепь здесь представляют вазоактивные липиды, которые синтезируются из АК по Ca^{2+} -зависимому механизму. У мышей с генетическим нокаутом фосфолипазы A2 астроциты утрачивают способность влиять на мозговой кровоток [32].

Другим участником нейроваскулярной связи являются ионы K^+ , которые поступают в нейропиле из астроцитов. Когда внеклеточная концентрация K^+ увеличивается от 5 мМ до 15 мМ, обычно регистрируется расширение кровеносных сосудов. Этот процесс сопровождается активацией проводимости калиевых каналов в мембранах гладких миоцитов сосудистой стенки [11, 17]. В результате активируется их Na^+-K^+ -АТФаза, что ведет к гиперполяризации и расслаблению мышечных клеток. Однако при увеличении уровня K^+ выше 15 мМ возникает обратный процесс – деполяризация миоцитов и сужение сосудов [34]. Необходимо отметить, что высокий уровень калия в интерстиции мозга до 12 мМ возникает во время интенсивной судорожной активности и превышает 15 мМ при инсульте [33, 44].

Есть все основания полагать, что нейроваскулярные отношения опосредуются диффузией K^+ через мембраны астроцитов [11, 44]. Вначале нейрональная активность вызывает приток K^+ в астроциты и ведет к их деполяризации. Деполяризация астроцитов, в свою очередь, индуцирует отток K^+ из их терминальных отростков, которые заканчиваются на кровеносных сосудах. В этом случае K^+ поступает непосредственно в кровоток [34]. Компьютерное моделирование динамики K^+ [17, 43] показывает, что глиальный переток K^+ ведет к более резкому и быстрому увеличению его уровня в сосуде, чем при диффузии K^+ через интерстиций.

Очевидно, специфика глиесосудистой реакции будет зависеть от типологии рецепторных каналов, определяющих различный объем K^+/Ca^{2+} потоков. Мембрана астроцитов содержит калиевые каналы внутреннего выпрямления, пропускающие высокоамплитудный ток (*Kir*-каналы). Они открываются при усилении нейрональной активности и увеличении концентрации Ca^{2+} и модулируются метаболитами АК. Подобная реакция приводит к оттоку K^+ из концевых частей глиальных клеток в кровеносные сосуды и вызывает их дилатацию. Фармакологическая блокада *Kir*-каналов неизменно ведет к редукции мозгового кровотока. Гладкомышечные клетки мозговых артерий содержат другой тип рецепторов, ассоциированных с дигидропиридиновым каналом. Установлена их функциональная связь с цитохромом P450 4A и продукцией вазоконстриктора *20-НЕТЕ* [19]. Оксид азота, будучи мощным вазодилататором, конкурентно ингибирует синтез *20-НЕТЕ*, а баланс этих веществ признается решающим фактором поддержания базального тонуса мозговых сосудов [19].

Астроциты также генерируют сосудистый тонус за счет тонического высвобождения АТФ [30]. Так, в гиппокампе астроциты высвобождают АТФ, повышая его межклеточный уровень до 10 мМ [24, 31]. В сетчатке астроциты выделяют АТФ совместно с клетками Мюллера по Ca^{2+} -зависимому пути [2, 6, 9]. АТФ сужает артериолы, активируя рецепторы *P2X1* на гладкомышечных клетках сосудов. Сосудистый тонус понижается, когда внеклеточные уровни АТФ уменьшаются в результате деградации ферментов, когда рецепторы *P2X1* блокируются пуриnergическими антагонистами, а также при ишемической гибели глиальных клеток [30].

Таким образом, нейроглиальная регуляция мозгового кровообращения выражается в поддержании баланса вазодилатационных и вазоконстрикторных эффектов. Первый из них поддерживает метаболиты АК и Ca^{2+} -зависимый синтез *PGE2*. Второй опосредует *20-НЕТЕ*. Расширению сосудов также способствует высвобождение K^{2+} . Поскольку в нейрососудистую сеть включаются нейроны различной медиаторной специализации, граница смещения вазомоторных эффектов становится трудноопределимой. Дальнейший прогресс в исследовании этих механизмов заключается в поиске факторов направленной коррекции возбудимости нейронов и их ассоциаций с глиесосудистым окружением.

Литература

1. Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с.
2. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Самоорганизация нейронных систем и модульная архитектура головного мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 4. С. 8–11.
3. Калинин С.Г. Модульная парадигма и проблема структурно-функциональной организации мозжечка // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 42–48.

4. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Мотавкин П.А. Морфофункциональная характеристика нейровазальных связей коры мозжечка // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 26–29.
5. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Коробцов А.В. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) как регулятор апоптоза в условиях фокального экспериментального инсульта // Бюлл. экп. биол. и мед. 2020. Т. 169, № 5. С. 634–639.
6. Каминский Ю.В., Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г. Цитометрическая характеристика ганглиозных нейронов сетчатки плодов человека на разных стадиях апоптоза // Фундаментальные исследования. 2012. № 7-1. С. 80–82.
7. Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Пушин И.И., Мотавкин П.А. Роль оксида азота в апоптозе нейронов сетчатки плодов человека // Морфология. 2006. Т.123, вып.1. С.40–49.
8. Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Едранов С.С. Морфофункциональная характеристика ганглиозных клеток сетчатки и их состояние при открытоугольной форме глаукомы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 6–10.
9. Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Коцюба Е.П., Ковалева И.В., Едранов С.С., Матвеев Ю.А. Иммунолокализация цистатионин β-синтазы, цистатионин γ-лиазы, гемоксигеназы-2 и NO-синтазы в сетчатке плодов человека // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019, Т. 55, № 3. С. 66–74.
10. Охотин В.Е., Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объёмный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33, № 2. С. 41–55.
11. Adriani G., Ma D., Pavesi A., Kamm R.D., Goh E.L. A 3D neurovascular microfluidic model consisting of neurons, astrocytes and cerebral endothelial cells as a blood-brain barrier // Lab Chip. 2017. Vol. 17, №3. P. 448–459. DOI: 10.1039/c6lc00638h.
12. Andjelkovic A.V., Stamatovic S.M., Phillips C.M., Martinez-Revollar G., Keep R.F. Modeling blood-brain barrier pathology in cerebrovascular disease in vitro: current and future paradigms // Fluids Barriers CNS. 2020. Vol. 17, №1. P. 44. DOI: 10.1186/s12987-020-00202-7/Fluids Barriers CNS.
13. Beiersdorfer A., Wolburg H., Grawe J., Scheller A., Kirchhoff F., Lohr C. Sublamina-specific organization of the blood brain barrier in the mouse olfactory nerve layer // Glia. 2020. Vol. 68, №3. P. 631–645. DOI: 10.1002/glia.23744.
14. Biswas S., Cottarelli A., Agalliu D. Neuronal and glial regulation of CNS angiogenesis and barrierogenesis // Development. 2020. Vol. 147, №9. dev182279. DOI: 10.1242/dev.182279.
15. Bonder D.E., McCarthy K.D. Astrocytic Gq-GPCR-linked IP3R-dependent Ca²⁺ signaling does not mediate neurovascular coupling in mouse visual cortex in vivo // J Neurosci. 2014. Vol. 34, №39. P. 13139–13150. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2591-14.2014.
16. Cai W., Liu H., Zhao J., Chen L.Y., Chen J., Lu Z., Hu X. Pericytes in Brain Injury and Repair After Ischemic Stroke // Transl Stroke Res. 2017. Vol. 8, №2. P. 107–121. DOI: 10.1007/s12975-016-0504-4.
17. Canfield S.G., Stebbins M.J., Morales B.S., Asai S.W., Vatine G.D., Svendsen C.N., Palecek S.P., Shusta E.V. An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells // J Neurochem. 2017. Vol. 140, №6. P. 874–888. DOI: 10.1111/jnc.13923.
18. Costa A., Prehaud C., Bakoa F., Afonso P., Ceccaldi P.E., Lafaye P., Lafon M. A Human Blood-Brain Interface Model to Study Barrier Crossings by Pathogens or Medicines and Their Interactions with the Brain // J Vis Exp. 2019. №146. DOI: 10.3791/59220.
19. Fordsmann J.C., Ko R.W., Choi H.B., Thomsen K., Witgen B.M., Mathiesen C., Lønstrup M., Piilgaard H., MacVicar B.A., Lauritzen M. Increased 20-HETE synthesis explains reduced cerebral blood flow but not impaired neurovascular coupling after cortical spreading depression in rat cerebral cortex // J Neurosci. 2013. Vol. 33, №6. P. 2562–2570. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2308-12.2013.
20. Griton M., Dhaya I., Nicolas R., Raffard G., Periot O., Hiba B., Konsman J.P. Experimental sepsis-associated encephalopathy is accompanied by altered cerebral blood perfusion and water diffusion and related to changes in cyclooxygenase-2 expression and glial cell morphology but not to blood-brain barrier breakdown // Brain Behav Immun. 2020. №83. P. 200–213. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.10.012.
21. Haileselassie B., Joshi A.U., Minhas P.S., Mukherjee R., Andreasson K.I., Mochly-Rosen D. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy // J Neuroinflammation. 2020. Vol.17, №1 P. 36. DOI: 10.1186/s12974-019-1689-8.
22. Hall C.N., Reynell C., Gesslein B., Hamilton N.B., Mishra A., Sutherland B.A., O'Farrell F.M., Buchan A.M., Lauritzen M., Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease // Nature. 2014. Vol. 508, №7494. P. 55–60. DOI: 10.1038/nature13165.
23. Jagadeesan S., Workman M.J., Herland A., Svendsen C.N., Vatine G.D. Generation of a Human iPSC-Based Blood-Brain Barrier Chip // J Vis Exp. 2020. №157. P. 125–127. DOI: 10.3791/60925.

24. Kalinichenko S.G., Pushchin I.I., Dyuzhen I.V. Neurochemical diversity of neurogliaform cells in the human primary motor cortex // *J. Chem. Neuroanat.* 2006. Vol. 31, Issue 4. P. 304–310.
25. Kalinichenko S.G., Pushchin I.I. The modular architecture and neurochemical patterns in the cerebellar cortex // *J. Chem. Neuroanat.* 2018. Vol. 92. P. 16–24. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2018.05.001.
26. Kalinichenko S.G., Matveeva N.Y., Pushchin I.I. Gaseous transmitters in human retinogenesis // *Acta Histochem.* 2019. Vol. 121, №5. P. 604–610. DOI: 10.1016/j.acthis.2019.05.003.
27. Kalinichenko S.G., Korobtsov A.V., Matveeva N.Y., Pushchin I.I. Structural and chemical changes in glial cells in the rat neocortex induced by constant occlusion of the middle cerebral artery // *Acta Histochem.* 2020. Vol. 122. №5. P. 151573.
28. Kisler K., Nelson A.R., Montagne A., Zlokovic B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease // *Nat Rev Neurosci.* 2017. Vol.18, №7 P. 419–434. DOI: 10.1038/nrn.2017.48.
29. Kornfield T.E., Newman E.A. Regulation of blood flow in the retinal trilaminar vascular network // *J Neurosci.* 2014. Vol. 34, №34. P. 11504–11513. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1971-14.2014.
30. Kur J., Newman E.A. Purinergic control of vascular tone in the retina // *J Physiol.* 2014. Vol. 592, №3. P. 491–504. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.267294.
31. Langen U.H., Ayloo S., Gu C. Development and Cell Biology of the Blood-Brain Barrier // *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2019. №35. P. 591–613. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062608.
32. MacVicar B.A., Newman E.A. Astrocyte regulation of blood flow in the brain // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015. Vol. 7, №5. P. a020388. DOI: 10.1101/cshperspect.a020388.
33. Majerova P., Michalicova A., Cente M., Hanes J., Vegh J., Kittel A., Kosikova N., Cigankova V., Mihaljevic S., Jadhav S., Kovac A. Trafficking of immune cells across the blood-brain barrier is modulated by neurofibrillary pathology in tauopathies // *PLoS One.* 2019. Vol.14, №5. P. e0217216. DOI: 10.1371/journal.pone.0217216.
34. McConnell H.L., Kersch C.N., Woltjer R.L., Neuwelt E.A. The Translational Significance of the Neurovascular Unit // *J Biol Chem.* 2017. Vol. 292, №3. P. 762–770. DOI: 10.1074/jbc.R116.760215.
35. Morita M., Ikeshima-Kataoka H., Kreft M., Vardjan N., Zorec R., Noda M. Metabolic Plasticity of Astrocytes and Aging of the Brain // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, №4. P. 941. DOI: 10.3390/ijms20040941.
36. Nzou G., Wicks R.T., VanOstrand N.R., Mekky G.A., Seale S.A., El-Taibany A., Wicks E.E., Nechtman C.M., Marrotte E.J., Makani V.S., Murphy S.V., Seeds M.C., Jackson J.D., Atala A.J. Multicellular 3D Neurovascular Unit Model for Assessing Hypoxia and Neuroinflammation Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, №1. P. 9766. DOI: 10.1038/s41598-020-66487-8.
37. Pascual M., Ibáñez F., Guerri C. Exosomes as mediators of neuron-glia communication in neuroinflammation // *Neural Regen Res.* 2020. Vol. 15, №5. P. 796–801. DOI: 10.4103/1673-5374.268893.
38. Paukert M., Agarwal A., Cha J., Doze V.A., Kang J.U., Bergles D.E. Norepinephrine controls astroglial responsiveness to local circuit activity // *Neuron.* 2014. Vol. 82, №6. P. 1263–1270. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.04.038.
39. Pellegrini L., Albecka A., Mallery D.L., Kellner M.J., Paul D., Carter A.P., James L.C., Lancaster M.A. SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids // *Cell Stem Cell.* 2020. Vol. 27, №6. P. 951–961. DOI: 10.1016/j.stem.2020.10.001.
40. Ronaldson P.T., Davis T.P. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020. Vol. 40(1 suppl). P. S6–S24. DOI: 10.1177/0271678X20951995.
41. Santos S.D., Xavier M., Leite D.M., Moreira D.A., Custódio B., Torrado M., Castro R., Leiro V., Rodrigues J., Tomás H., Pêgo A.P. PAMAM dendrimers: blood-brain barrier transport and neuronal uptake after focal brain ischemia // *J Control Release.* 2018. №291. P. 65–79. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.10.006.
42. Stebbins M.J., Gastfriend B.D., Canfield S.G., Lee M.S., Richards D., Faubion M.G., Li W.J., Daneman R., Palecek S.P., Shusta E.V. Human pluripotent stem cell-derived brain pericyte-like cells induce blood-brain barrier properties // *Sci Adv.* 2019. Vol. 5, №3. P. 73–75. DOI: 10.1126/sciadv.aau7375.
43. Sweeney M.D., Ayyadurai S., Zlokovic B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways // *Nat Neurosci.* 2016. Vol. 19, №6. P. 771–783. DOI: 10.1038/nn.4288.
44. Turlova E., Feng Z.P., Sun H.S. The role of TRPM2 channels in neurons, glial cells and the blood-brain barrier in cerebral ischemia and hypoxia // *Acta Pharmacol Sin.* 2018. Vol. 39, №5. P. 713–721. DOI: 10.1038/aps.2017.194.
45. Vazana U., Veksler R., Pell G.S., Prager O., Fassler M., Chassidim Y., Roth Y., Shahar H., Zangen A., Raccach R., Onesti E., Ceccanti M., Colonnese C., Santoro A., Salvati M., D'Elia A., Nucciarelli V., Inghilleri M., Friedman A. Glutamate-Mediated Blood-Brain Barrier Opening: Implications for Neuroprotection and Drug Delivery // *J Neurosci.* 2016. Vol. 36, №29. P. 7727–7739. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0587-16.2016.
46. Verkhatsky A., Ho M.S., Parpura V. Evolution of Neuroglia // *Adv Exp Med Biol.* 2019. №1175. P. 15–44. DOI: 10.1007/978-981-13-9913-8_2.

47. Xiang J., Andjelkovic A.V., Wang M.M., Keep R.F. Blood-brain barrier models derived from individual patients: a new frontier: An Editorial Highlight on 'An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells' // *J Neurochem.* 2017. Vol. 140, №6. P. 843–844. DOI: 10.1111/jnc.13961.
48. Xu B., Zhang Y., DU J.L. Progress in the study of the blood-brain barrier // *Sheng Li Xue Bao.* 2016. Vol. 68, №3. P. 306–322.
49. Yamamizu K., Iwasaki M., Takakubo H., Sakamoto T., Ikuno T., Miyoshi M., Kondo T., Nakao Y., Nakagawa M., Inoue H., Yamashita J.K. In Vitro Modeling of Blood-Brain Barrier with Human iPSC-Derived Endothelial Cells, Pericytes, Neurons, and Astrocytes via Notch Signaling // *Stem Cell Reports.* 2017. Vol. 8, №3. P. 634–647. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.01.023.

References

1. Kalinichenko SG, Motavkin PA. Kora mozzhechka [Cerebellum cortex]. Moscow: Nauka; 2005. Russian.
2. Kalinichenko SG, Matveyeva NYU. Samoorganizatsiya neyronnykh sistem i modulnaya arkhitektonika golovnogo mozga [Self-organization of neural systems and modular brain architectonics]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010;4:8-11. Russian.
3. Kalinichenko SG. Modulnaya paradigma i problema strukturno-funktsionalnoy organizatsii mozzhechka [Modular paradigm and the problem of structural and functional organization of the cerebellum]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;2:42-4. Russian.
4. Kalinichenko SG, Matveeva NYU, Motavkin PA. Morfofunkcional'naya harakteristika nejrovazal'nykh svyazey kory mozzhechka [Morphofunctional characteristics of neurovascular connections in the cerebellum cortex]. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal.* 2015;1:26-9. Russian.
5. Kalinichenko SG, Matveeva NYU, Korobcov AV. Nejrotroficheskiy faktor mozga (BDNF) kak regulyator apoptoza v usloviyakh fokal'nogo eksperimental'nogo insulta [Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a regulator of apoptosis in the conditions of focal experimental stroke]. *Byull. eksp. biol. i med.* 2020;169(5):634-9. Russian.
6. Kaminskiy YUV, Matveeva NYU, Kalinichenko SG. Citometricheskaya harakteristika ganglioznykh neyronov setchatki plodov cheloveka na raznykh stadiyakh apoptoza [Cytometric characteristics of retinal ganglion neurons in human fetuses at different stages of apoptosis]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012;7-1:80-2. Russian.
7. Matveeva NYU, Kalinichenko SG, Pushchin II, Motavkin PA. Rol' oksida azota v apoptoze neyronov setchatki plodov cheloveka [The role of nitric oxide in the apoptosis of retinal neurons in human fetuses]. *Morfologiya.* 2006;123(1):40-9. Russian.
8. Matveeva NYU, Kalinichenko SG, Edranov SS. Morfofunkcional'naya harakteristika ganglioznykh kletok setchatki i ih sostoyanie pri otkrytougol'noy forme glaukomy [Morphofunctional characteristics of retinal ganglion cells and their condition in open-angle glaucoma]. *Tihookeanskiy medicinskiy zhurnal.* 2015;3:6-10. Russian.
9. Matveeva NYU, Kalinichenko SG, Kocyuba EP, Kovaleva IV, Edranov SS, Matveev YUA. Immunolokalizatsiya cistationin β -sintazy, cistationin γ -liazy, gemoksigenazy-2 i NO-sintazy v setchatke plodov cheloveka [Immunolocalization of cystathionine β -synthase, cystathionine γ -lyase, hemoxygenase-2 and NO-synthase in the retina of human fetuses]. *Zhurnal evolyucionnoy biokhimii i fiziologii.* 2019;55(3):66-74. Russian.
10. Ohotin VE, Kalinichenko SG, Dudina YUV. NO-ergicheskaya transmissiya i NO kak ob'yomnyy nejroperedatchik. Vliyanie NO na mekhanizmy sinapticheskoy plastichnosti i epileptogenez [NO-transmission and NO as a volumetric neurotransmitter. The effect of NO on the mechanisms of synaptic plasticity and epileptogenesis]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2002;33(2):41-55. Russian.
11. Adriani G, Ma D, Pavesi A, Kamm RD, Goh EL. A 3D neurovascular microfluidic model consisting of neurons, astrocytes and cerebral endothelial cells as a blood-brain barrier. *Lab Chip.* 2017;17(3):448-59.
12. Andjelkovic AV, Stamatovic SM, Phillips CM, Martinez-Revollar G., Keep R.F. Modeling blood-brain barrier pathology in cerebrovascular disease in vitro: current and future paradigms. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):44.
13. Beiersdorfer A, Wolburg H, Grawe J, Scheller A, Kirchhoff F, Lohr C. Sublamina-specific organization of the blood brain barrier in the mouse olfactory nerve layer. *Glia.* 2020; 68(3):631-45.
14. Biswas S, Cottarelli A, Agalliu D. Neuronal and glial regulation of CNS angiogenesis and barrierogenesis. *Development.* 2020;147(9): 182279
15. Bonder DE, McCarthy KD. Astrocytic Gq-GPCR-linked IP3R-dependent Ca²⁺ signaling does not mediate neurovascular coupling in mouse visual cortex in vivo. *J Neurosci.* 2014;34(39):13139-50
16. Cai W, Liu H, Zhao J, Chen LY, Chen J, Lu Z, Hu X. Pericytes in Brain Injury and Repair After Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res.* 2017; 8(2):107-21

17. Canfield SG, Stebbins MJ, Morales BS, Asai SW, Vatine GD, Svendsen CN, Palecek SP, Shusta EV. An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells. *J Neurochem.* 2017;140(6):874-88
18. da Costa A, Prehaud C, Bakoa F, Afonso P, Ceccaldi PE, Lafaye P, Lafon M. A Human Blood-Brain Interface Model to Study Barrier Crossings by Pathogens or Medicines and Their Interactions with the Brain. *J Vis Exp.* 2019;146.
19. Fordsmann JC, Ko RW, Choi HB, Thomsen K, Witgen BM, Mathiesen C, Lønstrup M, Piilgaard H, MacVicar BA., Lauritzen M. Increased 20-HETE synthesis explains reduced cerebral blood flow but not impaired neurovascular coupling after cortical spreading depression in rat cerebral cortex. *J Neurosci.* 2013; 33(6):2562-70
20. Griton M, Dhaya I, Nicolas R, Raffard G, Periot O, Hiba B, Konsman JP. Experimental sepsis-associated encephalopathy is accompanied by altered cerebral blood perfusion and water diffusion and related to changes in cyclooxygenase-2 expression and glial cell morphology but not to blood-brain barrier breakdown. *Brain Behav Immun.* 2020; 83:200-13.
21. Haileselassie B, Joshi AU, Minhas PS, Mukherjee R, Andreasson KI, Mochly-Rosen D. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy. *J Neuroinflammation.* 2020; 17(1):36
22. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature.* 2014; 508(7494):55-60
23. Jagadeesan S, Workman MJ, Herland A, Svendsen CN, Vatine GD. Generation of a Human iPSC-Based Blood-Brain Barrier Chip. *J Vis Exp.* 2020; 157.
24. Kalinichenko SG, Pushchin II, Dyuzhen IV. Neurochemical diversity of neurogliaform cells in the human primary motor cortex. *J. Chem. Neuroanat.* 2006; 31(4):304-10.
25. Kalinichenko SG, Pushchin II. The modular architecture and neurochemical patterns in the cerebellar cortex. *J. Chem. Neuroanat.* 2018;92:16-24.
26. Kalinichenko SG, Matveeva NY, Pushchin II. Gaseous transmitters in human retinogenesis. *Acta Histochem.* 2019; 121(5):604-10.
27. Kalinichenko SG, Korobtsov AV, Matveeva NY, Pushchin II. Structural and chemical changes in glial cells in the rat neocortex induced by constant occlusion of the middle cerebral artery. *Acta Histochem.* 2020; 122(5):151573.
28. Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017; 18(7):419-34.
29. Kornfield TE, Newman EA. Regulation of blood flow in the retinal trilaminar vascular network. *J Neurosci.* 2014; 34(34):11504-13
30. Kur J, Newman EA. Purinergic control of vascular tone in the retina. *J Physiol.* 2014; 592(3):491-504
31. Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and Cell Biology of the Blood-Brain Barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2019; 35:591-613
32. MacVicar BA, Newman EA. Astrocyte regulation of blood flow in the brain. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7(5):a020388
33. Majerova P, Michalicova A, Cente M, Hanes J, Vegh J, Kittel A, Kosikova N, Cigankova V, Mihaljevic S, Jadhav S, Kovac A. Trafficking of immune cells across the blood-brain barrier is modulated by neurofibrillary pathology in tauopathies. *PLoS One.* 2019; 14(5):e0217216
34. McConnell HL, Kersch CN, Woltjer RL, Neuwelt EA. The Translational Significance of the Neurovascular Unit. *J Biol Chem.* 2017; 292(3):762-70
35. Morita M, Ikeshima-Kataoka H, Kreft M, Vardjan N, Zorec R, Noda M. Metabolic Plasticity of Astrocytes and Aging of the Brain. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):941.
36. Nzou G, Wicks RT, VanOstrand NR, Mekky GA, Seale SA, El-Taibany A, Wicks EE, Nechtman CM, Marrotte EJ, Makani VS, Murphy SV, Seeds MC, Jackson JD, Atala AJ. Multicellular 3D Neurovascular Unit Model for Assessing Hypoxia and Neuroinflammation Induced Blood-Brain Barrier Dysfunction. *Sci Rep.* 2020; 10(1):9766.
37. Pascual M, Ibáñez F, Guerri C. Exosomes as mediators of neuron-glia communication in neuroinflammation. *Neural Regen Res.* 2020; 15(5):796-801.
38. Paukert M, Agarwal A, Cha J, Doze VA, Kang JU, Bergles DE. Norepinephrine controls astroglial responsiveness to local circuit activity. *Neuron.* 2014; 82(6):1263-70
39. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, James LC, Lancaster MA. SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell.* 2020; 27(6):951-61
40. Ronaldson PT, Davis TP. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020; 40(1_suppl):S6-S24.

41. Santos SD, Xavier M, Leite DM, Moreira DA, Custódio B, Torrado M, Castro R, Leiro V, Rodrigues J, Tomás H, Pêgo AP. PAMAM dendrimers: blood-brain barrier transport and neuronal uptake after focal brain ischemia. *J Control Release*. 2018;291:65-79.
42. Stebbins MJ, Gastfriend BD, Canfield SG, Lee MS, Richards D, Faubion MG, Li WJ, Daneman R, Palecek SP, Shusta EV. Human pluripotent stem cell-derived brain pericyte-like cells induce blood-brain barrier properties. *Sci Adv*. 2019; 5(3):eaau7375.
43. Sweeney MD, Ayyadurai S, Zlokovic BV. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci*. 2016; 19(6):771-83.
44. Turlova E, Feng ZP, Sun HS. The role of TRPM2 channels in neurons, glial cells and the blood-brain barrier in cerebral ischemia and hypoxia. *Acta Pharmacol Sin*. 2018; 39(5):713-21
45. Vazana U, Veksler R, Pell GS, Prager O, Fassler M, Chassidim Y, Roth Y, Shahar H, Zangen A, Raccach R, Onesti E, Ceccanti M, Colonnese C, Santoro A, Salvati M, D'Elia A, Nucciarelli V, Inghilleri M, Friedman A. Glutamate-Mediated Blood-Brain Barrier Opening: Implications for Neuroprotection and Drug. *J Neurosci*. 2016; 36(29):7727-39
46. Verkhatsky A, Ho MS, Parpura V. Evolution of Neuroglia. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1175:15-44
47. Xiang J, Andjelkovic AV, Wang MM, Keep RF. Blood-brain barrier models derived from individual patients: a new frontier: An Editorial Highlight on 'An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells'. *J Neurochem*. 2017; 140(6):843-4.
48. Xu B, Zhang Y, DU JL. Progress in the study of the blood-brain barrier. *Sheng Li Xue Bao*. 2016; 68(3):306-22. Chinese.
49. Yamamizu K, Iwasaki M, Takakubo H, Sakamoto T, Ikuno T, Miyoshi M, Kondo T, Nakao Y, Nakagawa M., Inoue H., Yamashita J.K. In Vitro Modeling of Blood-Brain Barrier with Human iPSC-Derived Endothelial Cells, Pericytes, Neurons, and Astrocytes via Notch Signaling. *Stem Cell Reports*. 2017; 8(3):634-47

Библиографическая ссылка:

Матвеев Ю.А., Павлуш Д.Г., Ковалева И.В. Нейро-глие-вазальная трансмиссия и регуляция церебрального кровотока // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-6.pdf> (дата обращения: 06.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-6*

Bibliographic reference:

Matveev YUA, Pavlush DG, Kovaleva IV. Nejro-glie-vazal'naja transmissija i reguljacija cerebral'nogo krovotoka [Neuro-glievasal transmission and regulation of cerebral blood flow]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Dec 06];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

НОРМАТИВЫ И ЦИФРОВЫЕ ИНДИКАТОРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В ТЕХНОЛОГИИ «НАВИГАТОР ЗДОРОВЬЯ»

В.А. ОРЛОВ*, О.В. СТРИЖАКОВА**, О.Б. ФЕТИСОВ*, О.И. САМУСЕНКОВ**

* Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем РАН, Хорошевское ш., д.76А, стр. 4, г. Москва, 123007, Россия.

** ФГБОУ ВО «Московская государственная художественно-промышленная академия имени С.Г. Строганова», Волоколамское ш., д. 9, г. Москва, 125080, Россия, e-mail: imbp-v-orlov@mail.ru

Аннотация. Введение. В последние десятилетия кардиореспираторная система организма наиболее часто подвергается заболеваниям, что сделало ее предметом повышенного внимания у населения и врачей. Для регулярного донозологического контроля функциональных возможностей этих систем необходимы общедоступные методы и информативные показатели. Регламентированные тестовые нагрузки на степ-платформах обеспечивают адекватные адаптационные реакции организма, в которых раскрывается потенциал производительности сердца, сосудистой системы, легочного и клеточного дыхания. **Цель исследования** – обосновать нормативы функционального состояния кардиореспираторной системы для разных возрастных групп. **Материалы и методы исследования.** Использовался аппаратно-программный комплекс-модуль АПК-М-Степ «Навигатор здоровья» для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы и уровня физической работоспособности человека. Индикаторами потенциала и состояния здоровья кардиореспираторной системы признаны такие показатели как PWC_{170} , METs, потребление кислорода, максимальный объем крови, ударный объем крови. Принцип действия АПК-М-Степ основан на регламентированном выполнении функционально-нагрузочного теста в виде циклических подъемов на степ-платформы и спусков с них, задаваемых ритмолитером. В степ-тестовом комплексе «Навигатор здоровья», экспериментальным путем был установлен стандартный темп: 30 подъемов за 1 минуту для всех возрастных групп населения. Измерения проводились автоматическим Метабографом 2000 с программным обеспечением «Brize». **Результаты и их обсуждение.** Исследование позволило обосновать для разных возрастных категорий населения цифровые нормативы этих показателей, а выполнение нагрузочных тестов на степ-платформах с использованием строго дозированной нагрузки и регистрацией ЧСС является доступным и надежным методом контроля функциональных резервов и здоровья ССС и аппарата легочного и клеточного дыхания. **Заключение.** Простота и доступность тестирования на платформах позволяют предложить эту методику для включения в образовательный стандарт по физической культуре и безопасного образа жизни в школах и университетах. Степ-тестовый комплекс и методику тестирования целесообразно использовать для контроля функционального состояния ССС и резервов физической работоспособности школьников, студентов, допризывной молодежи и военнослужащих.

Ключевые слова: цифровые индикаторы, цифровизация физиологических показателей, донозологический контроль, кардиореспираторная система, степ-тестовый комплекс «Навигатор здоровья», психофизический потенциал человека.

STANDARDS AND DIGITAL INDICATORS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN THE «HEALTH NAVIGATOR» TECHNOLOGY

V.A. ORLOV*, O.V. STRIZHAKOVA**, O.B. FETISOV*, O.I. SAMUSENKOV**

* State Scientific Center of the Russian Federation - Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe Sh., 76A, p. 4, Moscow, 123007, Russia

** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Moscow State Art and Industry Academy named after S.G. Stroganov", Volokolamskoe highway, 9, Moscow, 125080, Russia, e-mail: imbp-v-orlov@mail.ru

Abstract. Introduction. In recent decades, the cardiorespiratory system of the body is most often exposed to diseases, which made it the subject of increased attention among the population and doctors. For regular prenosological monitoring of the functionality of these systems, publicly available methods and informative indicators are required. Regulated test loads on step platforms provide adequate adaptive reactions of the body, in which the performance potential of the heart, vascular system, pulmonary and cellular respiration is revealed. **The research purpose** is to substantiate the standards of the functional state of the cardiorespiratory system for

different age groups. **Materials and research methods.** A hardware-software complex-module APK-M-Step "Navigator of Health" was used to assess the functional state of the cardiorespiratory system and the level of physical performance of a person. Indicators of the potential and health status of the cardiorespiratory system are recognized indicators such as *PWC170*, *METs*, oxygen consumption, maximum blood volume, stroke volume. The principle of operation of APK-M-Step is based on the regulated performance of a functional-load test in the form of cyclic ascents and descents from step platforms, set by a rhythm leader. In the step-test complex "Navigator of Health", a standard pace was experimentally established: 30 lifts per 1 minute for all age groups of the population. Measurements were carried out with an automatic Metabolograph 2000 with Brize software. **Results and discussion.** The study substantiates digital standards for these indicators for different age categories of the population. Performing stress tests on step platforms using a strictly dosed load and recording heart rate is an affordable and reliable method for monitoring the functional reserves and health of the CVS and the pulmonary and cellular respiration apparatus. **Conclusion.** The simplicity and accessibility of testing on platforms allows to considering this methodology for inclusion in the educational standard for physical culture and a safe lifestyle in schools and universities. It is advisable to use the step-test complex and the testing technique to control the functional state of the CVS and the reserves of physical working capacity of schoolchildren, students, pre-conscription youth and military personnel.

Keywords: digital indicators, digitalization of physiological indicators, prenosological control, cardiorespiratory system, step-test complex "Navigator of Health", psychophysical potential of a person.

Введение. Организм человека это сложная, саморазвивающаяся система, которая управляется генами и непрерывно адаптируется к факторам среды, условиям жизни и трудовой деятельности. Медицинская статистика свидетельствует, что кардиореспираторная система наиболее часто подвержена заболеваниям, которые приводят к инвалидности и преждевременной смертности значительной части населения. Из этого вытекает необходимость разработки практичной и надежной системы донозологического контроля этой системы организма. Такая методика должна быть доступна разным группам населения в первичном звене системы здравоохранения и одновременно выполнять образовательную и оздоровительно-мотивационную функции.

Хорошо известны клинические методы диагностики ССС и органов дыхания с использованием современных методов кардиологии, УЗИ, МРТ, биохимических и других маркеров и инструментов [1-3]. Как правило, такие обследования проводятся только в высокотехнологичных клиниках для пациентов, у которых уже появились признаки и симптомы ухудшения работы сердца, кровеносных сосудов, затруднение с дыханием, головные и другие боли. В тоже время значительная часть практически здорового населения при перепадах атмосферного давления, температуры и влажности воздуха, воздействии аллергенов, психоэмоциональных и стресс генных факторов часто ощущает определенный дискомфорт, ухудшение самочувствия и работоспособности. Это свидетельствует о низком уровне адаптационных резервов организма таких людей и вынуждает прибегать к лекарственной терапии, употреблению алкоголя, курению или тонизирующим напиткам [5, 10].

Многочисленными исследованиями доказано, что физически подготовленные и тренированные люди обладают высокими функциональными резервами многих систем организма [9]. Они редко болеют и обладают высокой общей работоспособностью. В спортивной медицине и физиологии человека разработаны многочисленные инструменты и диагностические процедуры для выявления функциональных резервов сердца, кровеносных сосудов, легочного и клеточного дыхания, которые используются в профессиональном спорте [4, 6]. В практике физического воспитания учащихся постоянно используются различные двигательные тесты для контроля двигательной ловкости (сенсомоторной функции), развития мышечной силы (нервно-мышечной функции), физической выносливости (резервных возможностей сердечно-сосудистой системы и дыхательного аппарата) и других комплексных свойств человека.

Предметом исследования является цифровое измерение и оценка показателей кардиореспираторной системы организма человека с использованием степ-тестового комплекса «Навигатор здоровья» и анализа данных в режиме телемедицинской технологии.

Цель исследования – обосновать нормативы функционального состояния кардиореспираторной системы для разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования. В ходе исследовательской работы по теме РАН в 2020 г. были проведены испытания степ-тестового аппаратно-программного комплекс-модуля АПК-М-Степ «Навигатор здоровья» для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы и уровня физической работоспособности человека. Апробация комплекс-модуля проводилась в лабораторных условиях, а также на базе московских университетов и в физкультурно-оздоровительном центре «Стрелец-М».

В клинических условиях широко используются высокотехнологичные «бегущие дорожки» и велоэргометры, которые позволяют с высокой точностью дозировать мощность нагрузок и инструментально регистрировать заботу сердца и дыхания. Исследованиями многих авторов установлена высокая корреляция мощности тестовой нагрузки в аэробном режиме с ЧСС, легочной вентиляцией, потреблением ки-

слорода, ударным и минутным объемом кровообращения [8]. Для практически здоровых людей в возрасте до 50 лет определяется мощность нагрузки, которая сопровождается ЧСС в 170 ± 10 уд/мин. Для лиц старшего возраста предельная частота пульса не должна превышать 144 уд/мин. Измеренную мощность нагрузки в кгм/кг/мин (или ватт) принято называть *PWC* (показатель физической работоспособности) или *METS* (метаболический эквивалент нагрузки в условных единицах). На основе этих интегрированных показателей, математическими расчетами с приемлемой точностью вычисляются уровни: PO_2 , вентиляция легких, МОК, УОК, и ряд других значимых показателей, которые выступают индикаторами здоровья сердца, сосудов и дыхательного аппарата.

В состав комплекса входят:

- Устройство идентификации пациента по смарт-карте;
- «Визуализатор» АПК-М-Степ (устройство предоставления методической аудио-видео информации, выполняющее функции ритмолидера);
- Многофункциональное нагрудное устройство для контроля за выполнением теста и съема биометрических параметров со встроенным модулем беспроводной связи;
- Комплект функционально-нагрузочных степ-платформ (5, 10, 15, 20, 30, 40 см).

Принцип действия АПК-М-Степ основан на регламентируемом выполнении функционально-нагрузочного теста в виде циклических подъемов на степ-платформы и спусков с них, задаваемых ритмолидером. Данный метаболический тест позволяет объективно оценить функциональные резервы сердечно-сосудистой, дыхательной и нервно-мышечной систем организма. Физиологический потенциал этих систем, в значительной мере, определяет уровень физического здоровья и общую физическую работоспособность человека.

Экспериментальная апробация степ-тестов проводилась на группах населения в возрасте от 7 до 60 лет. В экспериментах приняли участие сотрудники ГНЦ РФ-ИМБП РАН, студенты ряда университетов, группа пациентов пенсионного возраста и учащиеся школ столицы. Определялась оптимальная мощность и продолжительность тестовых нагрузок для людей разного возраста и пола. Мощность задавалась высотой платформ и ритмом шагов. Продолжительность нагрузки в разных возрастных группах составляла от 2 до 5 минут. Оптимальный и комфортный темп подъема на платформы определялся в экспериментах. Подавляющее большинство участников экспериментов отдали предпочтение темпу 30 подъемов за минуту. При этом около 30% участников в возрасте старше 50 лет сочли комфортным темп в 22 подъема за минуту. В основном это были люди с недостаточно развитой мускулатурой ног и ослабленными связками в коленных суставах, что вызывало болевые ощущения при быстром темпе подъема на платформу. В степ-тестовом комплексе «Навигатор здоровья», экспериментальным путем был установлен стандартный темп: 30 подъемов за 1 минуту для всех возрастных групп населения.

В экспериментах определялись оптимальная высота платформ и продолжительность теста для достижения устойчивой ЧСС на уровне 170 ± 10 уд/мин в разных возрастных группах. Значения ЧСС в конце 3-й минуты подъема на разные платформы представлены в таблице 1. Статистический анализ результатов выполнен на репрезентативных группах населения численностью от 46 до 120 человек, имеющих весоростовой показатель Кетле в диапазоне $\pm 10\%$ от среднестатистической возрастной нормы.

Таблица 1

Степ-тест: подъем 3 мин на платформы в темпе 30 раз за 1 минуту

Возраст, лет	Высота платформы, см							
	5	10	15	20	25	30	35	40
	ЧСС, уд/мин							
7-8	123±6	134±5	147±6	166±7	0	0	0	0
9-12	124±7	131±6	145±6	161±6	170±5	181±5	0	0
13-17	116±5	128±6	139±5	150±5	160±6	169±5	176±4	182±5
18-29	108±7	126±6	134±5	143±6	152±6	161±5	170±6	178±6
30-39	112±6	124±5	132±6	141±5	148±6	157±6	166±5	175±6
40-49	115±5	126±6	135±5	144±6	151±5	158±5	166±6	180±5
50-60	114±6	125±5	134±6	142±5	150±4	156±4	165±5	0

Практически у всех возрастных групп повышение мощности нагрузки при подъеме на платформы и увеличение показателя ЧСС находятся в линейной зависимости. Дополнительно при выполнении степ-тестовых нагрузок были проведены исследования показателей метаболизма с измерением легочной вентиляции, потребления кислорода и расчетов ударного и минутного объема кровообращения. В табл. 2 представлена динамика показателей кардиореспираторной системы мужчины 23 лет при последователь-

ном и непрерывном подъеме на платформы 10, 20 и 30 см. Измерения проводились автоматическим Метабографом 2000 с программным обеспечением «Brize».

Таблица 2

Динамика показателей кардиореспираторной системы при проведении степ-теста

Время, мин	Высота платформы, см	Потребление VO_2 , ml/kg/min	Потребление VO_2 ml/min	Выделение VCO_2 ml/min	Дыхательный коэффициент, VCO_2/VO_2	Легочная вентиляция, L/min	ЧСС, уд/мин (BPM)
1:00	10	10	610	330	0,54	20,8	134
2:00	10	24,9	1516	1070	0,71	29,9	142
3:00	10	24,6	1498	1256	0,84	33,7	150
4:00	20	26,6	1622	1470	0,91	39,7	154
5:00	20	30,9	1882	1722	0,91	45,2	164
6:00	20	35,5	2164	2120	0,98	56,1	172
7:00	30	36	2196	2110	0,96	55,2	170
8:00	30	39,1	2388	2274	0,95	61,8	179
9:00	30	42,2	2576	2570	1	75,7	177
10:00	30	42,4	2588	2666	1,03	80,2	186

Экспериментальная апробация вариантов нагрузок при тестировании на разновысоких платформах с ритмом подъема 30 раз за минуту позволила определить эффективную модель и адекватные высоты платформ для разных возрастных групп населения. Для измерения острой адаптационной реакции организма наиболее технологичным оказался степ-тест с последовательным подъемом по 3 минуты на две разновысокие платформы с увеличением высоты второй платформы на 25-100%. Эти тестовые нагрузки оказались оптимальными для достижения ЧСС: на 1-ой платформе -125-145; на 2-ой платформе - 165-175 уд/мин, что позволяет рассчитывать такие важные информативные показатели кардиореспираторной системы как: PWC_{170} ; METs; ЛВ; PO_2 ; МОК; УОК. В таблице 3 показаны результаты измерений ЧСС, и вычисляемых показателей в 6-и минутном степ-тесте «Навигатор здоровья».

Таблица 3

Результаты измерений ЧСС, и вычисляемых показателей в 6-и минутном степ-тесте «Навигатор здоровья»

Возраст, лет	1 платформа, см	2 платформа, см
	ЧСС уд/мин - 125-145	ЧСС уд/мин - 165-175
7-8	5-10	10-20
9-11	10	15-25
12-17	10-15	20-40
18-25	15-20	25-40
26-40	15-20	25-35
41-50	10-15	25-30
51-60	5-10	15-20 (ЧСС лимит 140 уд/мин)

Для большинства практически здоровых людей 6-и минутное тестирование на платформах указанных высот, позволяет с приемлемой точностью определить и оценивать функциональные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Например, для мужчин 18-25 лет с оптимальным весоростовым показателем Кетле, подъем на 1-ю платформу в 20 см и на 2-ю в 40 см и достижение ЧСС не более 176 уд/мин будет свидетельствовать о достаточно высоких резервах сердечно-сосудистой

системы и аппарата дыхания. Такие тесты являются аэробными физическими упражнениями и их можно рекомендовать для регулярного самоконтроля и постоянной тренировки разных групп населения.

Исследование позволило обосновать для разных возрастных категорий населения цифровые нормативы таких показателей, как PWC_{170} ; PO_2 ; МОК; УОК. Необходимо отметить очень широкие границы диапазонов нормы показателя PWC во всех возрастных группах. Например, у юношей 16 лет границы нормальных значений PWC_{170} находятся в пределах от 6 до 21 кгм/мин/кг при среднем значении и стандартном отклонении $13,6 \pm 3,68$ кгм/мин/кг, т.е. различия достигают 400%. Относительная физическая работоспособность PWC_{170} (кгм/мин/кг) на возрастных этапах от 8 до 45-50 лет как у мужчин, так и у женщин повышается весьма незначительно, в то время как абсолютная физическая работоспособность увеличивается почти пропорционально массе тела, т.е. в 2,5-3 раза. На основе экспериментальных данных были рассчитаны диапазоны величин и балльно-рейтинговые оценки относительной работоспособности (кгм/мин на 1 кг массы тела) у лиц женского и мужского пола (табл. 4).

Таблица 4

Нормативы и оценки показателя относительной физической работоспособности PWC_{170} (кгм/мин/кг) для лиц с нормальным ($\pm 10\%$ от медианы) весоростовыми индексом Кетле

Возраст, лет	Оценки, балл					
	Отлично 6	Хорошо 5	Удовл. 4	Неудовл. 3	Плохо 2	Оч. плохо 1
Лица мужского пола						
6–13	>15,2	14,5–15,2	13,6–14,4	12,7–13,5	11,6–12,6	<11,6
14–17	>15,5	14,6–15,5	13,5–14,5	12,6–13,4	11,7–12,5	<11,7
18–19	>15,9	15,0–15,9	13,6–14,9	12,7–13,5	11,9–12,6	<11,9
20	>16,4	15,5–16,4	14,0–15,4	13,0–13,9	12,1–12,9	<12,1
30	>15,4	14,5–15,4	13,5–14,4	12,5–13,4	11,5–12,4	<11,5
40	>14,9	14,1–14,9	12,5–14,9	11,5–12,4	10,6–11,4	<10,6
50	>13,9	13,1–13,9	11,5–13,0	10,5–11,4	9,6–10,4	<9,6
60	>13,9	13,1–13,9	11,5–13,0	10,5–11,4	9,6–10,4	<9,6
Лица женского пола						
6–13	>12,3	11,6–12,3	10,6–11,5	9,6–10,5	9,2–9,5	<9,2
14–17	>12,5	11,8–12,5	10,8–11,7	9,8–11,7	9,3–9,7	<9,3
18–19	>12,9	12,1–12,9	10,9–12,0	10,0–10,8	9,5–9,9	<9,5
20	>13,4	12,5–13,4	11,1–12,4	10,1–11,0	9,5–10,0	<9,5
30	>12,4	11,6–12,4	10,0–11,5	9,6–10,5	9,1–9,5	<9,1
40	>11,9	11,1–11,9	9,6–11,0	8,6–9,5	8,1–8,5	<8,1
50	>10,9	10,1–10,9	8,5–10,0	7,6–8,4	7,1–7,5	<7,1
60	>10,9	10,1–10,9	8,5–10,0	7,6–8,4	7,1–7,5	<7,1

Нормативы цифровых показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма могут быть детализированы по этническим группам и географическим регионам страны, а также для лиц с выраженными особенностями телосложения. Такие модельные показатели, наряду с гомеостатическими константами, могут использоваться при проведении профилактических обследований или мониторинге функциональных ограничений и факторов риска для жизнедеятельности и здоровья человека.

Результаты и их обсуждение. На донологическом уровне, при грамотном методическом исполнении, в массовом и индивидуальном контроле этих систем организма могут использоваться степ-тесты и возрастные нормативные показатели, приведенные в табл. 6. Для разных гендерно-возрастных групп населения «способность» выполнить 3-х и 6-и минутные подъемы на платформы в заданном темпе, не превышая норматива ЧСС, является самым простым и информативным показателем высокого потенциала ССС и дыхательного аппарата. Затруднения, возникающие у индивида при подъеме на указанные высоты платформ, являются признаком определенных ограничений и фактором риска для здоровья организма. Трудности выполнения такого теста при повторном (через 2-4 недели) обследовании, укажут человеку на необходимость обратиться к специалистам кардиологии. Разработанная методика тестирования на степ-платформах может стать частью профилактического контроля взрослого населения в районных поликлиниках и медицинских кабинетах крупных компаний. Это может значительно сократить число случаев с заболеваниями ССС и потерей дней трудоспособности.

Модернизированный степ-тестовый комплекс с клиентской версией программного обеспечения «Навигатор здоровья» передан на опытную эксплуатацию и успешно функционируют в центрах мониторинга здоровья населения.

Заключение. Простота и доступность тестирования на платформах позволяют предложить эту методику для включения в образовательный стандарт по физической культуре и безопасного образа жизни в школах и университетах. Практическое тестирование учащихся на степ-платформах адекватной высоты выявит развитие физических качеств и резервные возможности основных физиологических систем организма, объективно оценит важный компонент их физической подготовленности и физической культуры. Целесообразно организовать обучение студентов университетов и школьников старших классов методам тестирования на степ-платформах и возрастным нормативным показателям в рамках программ физического воспитания.

Донозологический мониторинг функциональных возможностей кардиореспираторной системы пациентов можно применять в лечебно-профилактических учреждениях, медицинских центрах университетов, а также военно-спортивных клубах ДОСАФ. Степ-тестовый комплекс и методику тестирования целесообразно использовать для контроля функционального состояния ССС и резервов физической работоспособности школьников, студентов, допризывной молодежи и военнослужащих.

Финансирование. Настоящая работа выполнена в рамках государственной программы исследований ГНЦ РФ ИМБП РАН по теме 64.1

Литература

1. Амосов Н.М., Бендет Я.А. О количественной оценке и градациях физического состояния больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 1975. №9. С. 19–26.
2. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982, 269 с.
3. Григорьев А.И. Медицина здорового человека // Медицинский вестник. 2003. №12. С. 12–14.
4. Дартау Л.А., Мизерницкий Ю.Л., Стефанюк А.Р. Здоровье человека и качество жизни: проблемы и особенности управления. М.: Синтег, 2009. 243 с.
5. Орлов В.А., Стрижакова О.В., Фетисов О.Б. Психофизический профиль и деятельностный потенциал человека – концепция цифрового подхода // Физиология человека. 2020. №4. С. 63–70.
6. Орлов В.А., Стрижакова О.В., Фетисов О.Б., Новикова И.Н. Показатели функциональных возможностей кардиореспираторной системы у лиц разного возраста, выявляемые в степ-тестовом комплексе «Спутник здоровья» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, №3. С. 65.
7. Хадарцев А.А., Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3 (309). С. 48–51.
8. Bouchard R., Shephard T., Stephens J.R., Sutton B.D. Mcferson. Exerciss, Fitness, and Health. A Consensus of Current Knowledge. Human Kinetiks Publishers, Inc., 1990. 720 p.
9. Health Interview Surveys, Towards International Harmonization of Methods and Instruments / Eds A. de Bruin.WHO. Regional Publications, European series. Copenhagen, 1996.
10. Israel S. Probleme der langzeit Ausdauer. Leipzig: Journ. Ambrosius Barth, 1978. 287 p.

References

1. Amosov NM, Bendet YaA. O kolichestvennoi ocenke I gradaciih fizicheskogo sostoiania bolnih s serdechno-sosudistimi zabolovaniami. [On the quantitative assessment and gradations of the physical condition of patients with cardiovascular diseases]. Cardiology. 1975;9:19-26. Russian.
2. Arshavsky IA. Fiziologicheskie mexanizmi i zakonomernosti individualnogo razvitia. [Physiological mechanisms and patterns of individual development]. Moscow: Nauka; 1982. Russian.
3. Grigoriev AI. Medicina zdorovogo cheloveka [Medicine of a healthy person]. Medicinskij vestnik. 2003;12:12-4. Russian.
4. Dartau LA, Mizernitsky YL, Stefanyuk AR. Zdorov'e cheloveka i kachestvo zhizni: problemy i osobennosti upravleniya. [Human health and quality of life: problems and features of management]. Moscow: Sinteg; 2009. Russian.
5. Orlov VA, Strizhakova OV, Fetisov OB. Psychophysical profil I deiatennostnii potencial cheloveka – koncepcia cifrovogo podhoda. [Psychophysical profile and human activity potential - the concept of a digital approach]. Human Physiology. 2020;4:63-70. Russian.
6. Orlov VA, Strizhakova OV, Fetisov OB, Novikova IN. Pokazateli funkcional'nyh vozmozhnostej kardior respiratornoj sistemy u lic raznogo vozrasta, vyyavlyaemye v step-testovom komplekse «Sputnik

zdorov'ya». [Indicators of the functional capabilities of the cardiorespiratory system in people of different ages detected in the step-test complex «Health Satellite»]. Cardiovascular therapy and prevention. 2017;16(S3):65. Russian.

7. Hadarcev AA, Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Iljashenko LK. Avtomatizacija diagnostiki vozrastnyh izmenenij parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in the parameters of the cardiovascular system]. Medicinskaja tehnika. 2018;3(309):48-51. Russian.

8. Bouchard S, Shepard R, Stevens T, Sutton JR, MacPherson BD. Exercise, Fitness and Health. Consensus on Current Knowledge. Publisher Human Kinetics, Inc; 1990.

9. Health Interview Surveys on health issues aimed at international harmonization of methods and tools. Ed. A. de Bruin. WHO. Regional publications, European Series. Copenhagen, 1996.

10. Israel S. The Ausdauer language problem. Leipzig: Journal. Ambrosius Barth; 1978.

Библиографическая ссылка:

Орлов В.А., Стрижакова О.В., Фетисов О.Б., Самусенков О.И. Нормативы и цифровые индикаторы функционального состояния кардиореспираторной системы в технологии «Навигатор здоровья» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-7.pdf> (дата обращения: 08.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-7*

Bibliographic reference:

Orlov VA, Strizhakova OV, Fetisov OB, Samusenkov OI. Normativy i cifrovye indikatory funkcional'nogo sostojanija kardiorespiratornoj sistemy v tehnologii «Navigator zdorov'ja» [Standards and digital indicators of the functional state of the cardiorespiratory system in the «Health navigator» technology]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 08];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-7

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

НЕЙРОПЕПТИДЫ В СПОРТЕ ВЫСШИХ ДОСТИЖЕНИЙ (обзор отечественной литературы за последние 5 лет)

А.А. ХАДАРТЦЕВ, Н.А. ФУДИН, Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ, О.Н. БОРИСОВА

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

Аннотация. По базе данных *elibrary* проведен поиск источников по проблеме использования нейропептидов в спорте за 5 последних лет. В обзоре показана классификация регуляторных пептидов, нейропептидов, их основные свойства. Выделены *опиоидные пептиды, пептиды мозга и кишечника, пептиды нервной системы, пептидные гормоны, вазоактивные пептиды, тахикинины, иммуномодулирующие пептиды*. Определена их полифункциональность. Дана характеристика свойств нейропептида циклопролилглицина, как положительного модулятора АМРА-рецептора. Определены свойства *мозгового нейротрофического фактора (BDNF)*, наряду с *фактором роста нервов (NGF)*, как нейротрофических факторов, вызывающих рост аксонов, нейронов, дендритов, участвующих в формировании синапсов, что обнадуживает в плане их восстановления после спортивных травм. Показана значимость *эндорфинов α и β* , мотивирующих алкогольное поведение, ноцицептивные реакции, стресс и участвующих в регуляции циркадных ритмов, как и *динорфины А и В (риморфин)*. Охарактеризована группа *опиоидных пептидов: энкефалинов, эндорфинов, динорфинов, геморфинов, дельторфинов, дерморфина, орфанина FQ (ноцицептина)* и др. *нейропептидов FF, AF и SF, энкефалинов* – осуществляющих локальную регуляцию соматических функций, контроль поведенческих реакций, участвуют в нейродегенеративных патологиях. *Геморфины* – обеспечивают анальгетический эффект и состояние эйфории после физической работы. *Эндоморфины 1 и 2* – обеспечивают интенсивную и продолжительную анальгезию, *β -казаморфин* – мощный иммуномодулятор, стимулятор потребления пищи. Применение обилия имеющейся информации о регуляторных пептидах в практической деятельности ограничено из-за отсутствия исследований научно обоснованных путей проведения *нейропептидов* во внутренние среды организма человека. Необходимо проблемно ориентированное изучение возможностей электромагнитных полей и излучений для инкорпорирования *нейропептидов*.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, пептиды мозга и кишечника, пептиды нервной системы, пептидные гормоны, вазоактивные пептиды, тахикинины, иммуномодулирующие пептиды, спорт

NEUROPEPTIDES IN HIGHER ACHIEVEMENT SPORT (review of Russian literature over the past 5 years)

A.A. KHADARTSEV, N.A. FUDIN, B.G. VALENTINOV, O.N. BORISOVA

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

Abstract. The *elibrary* database was used to search for sources on the problem of the use of neuropeptides in sports over the past 5 years. The review shows the classification of regulatory peptides, neuropeptides and their main properties. We identified the *opioid peptides, peptides of the brain and intestines, peptides of the nervous system, peptide hormones, vasoactive peptides, tachykinins, immunomodulatory peptides*. Their polyfunctionality is determined. The characteristics of the properties of the neuropeptide cyclopropylglycine as a positive modulator of the AMPA receptor are given. The properties of the brain neurotrophic factor (BDNF), along with the nerve growth factor (NGF), as neurotrophic factors that cause the growth of axons, neurons, dendrites involved in the formation of synapses, have been determined, which is encouraging in terms of their recovery after sports injuries. The significance of endorphins α and β , motivating alcoholic behavior, nociceptive reactions, stress and participating in the regulation of circadian rhythms, as well as dynorphins A and B (rimorphin), was shown. A group of opioid peptides has been characterized: *enkephalins, endorphins, dynorphins, hemorphins, deltorphins, dermorphin, orphanin FQ (nociceptin) and other neuropeptides FF, AF, and SF, enkephalins* - which carry out local regulation of somatic functions, control of behavioral reactions, participate in neurodegenerative pathology. *Hemorphins* - provide an analgesic effect and a state of euphoria after physical work. *Endomorphins 1 and 2* - provide intense and long-lasting analgesia, β -casamorphine is a powerful immunomodulator, stimulant of food intake. The use of the abundance of available information on regulatory peptides in practice is limited due to the lack of research on scientifically substantiated ways of carrying *neuropeptides* into the internal environment of the human body. A problem-oriented study of the possibilities of electromagnetic fields and radiation for the incorporation of *neuropeptides* is needed.

Keywords: opioid peptides, peptides of the brain and intestines, peptides of the nervous system, peptide hormones, vasoactive peptides, tachykinins, immunomodulatory peptides, sports

Регуляторные пептиды – разновидность молекул белка, которые являются регуляторами физиологических функций организма человека и животных. Молекулы регуляторных пептидов характеризуются такими свойствами, как широкий спектр физиологического действия, относительно короткая химическая структура – от 5 до 52 аминокислотных остатков, присущая олигопептидам, которые образуются при гидролизе пептидов-предшественников. В [29] выделены такие группы активных пептидов, как **опиоидные пептиды, пептиды мозга и кишечника, пептиды нервной системы, пептидные гормоны, вазоактивные пептиды, тахикинины, иммуномодулирующие пептиды**. Их функционирование осуществляется при участии *центральной нервной системы* (ЦНС).

Нейропептиды – синтезируются в основном в нервных клетках, участвуют в обмене веществ, регуляции гомеостаза, иммунных процессов, влияют на механизмы сна, памяти, обучении, они могут действовать как медиаторы и как гормоны. Они являются регуляторами взаимодействия клеточных осцилляторов ритма, улучшают показатели умственной работоспособности спортсменов, играют определенную роль в патогенезе кишечных коликов. Из-за своей полифункциональности – один и тот же *нейропептид* выполняет зачастую различные функции (*ангиотензин, энкефалины, эндорфины*) [20, 27, 35].

Известна возможность модуляции *AMPA*-рецептора (рецептора α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) – ионотропного рецептора глутамата, передающего быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы позвоночных.

Эти рецепторы также активируются синтетическим аналогом глутамата – аминокислотой *AMPA*.

Нейропептид циклопролилглицин (ЦПГ) обладает ноотропной, нейропротекторной, антигипоксической и анксиолитической активностью, является эндогенным положительным модулятором *AMPA*-рецептора. Их позитивная модуляция усиливает экспрессию и высвобождение нейротрофинов, особенно *мозгового нейротрофического фактора* (*BDNF*). То-есть, эндогенная положительная модуляция *AMPA*-рецепторов, вызванная ЦПГ, носит зависимый от *BDNF* характер [5,6,14]. *BDNF*, наряду с *фактором роста нервов* (*NGF*), относится к одной из 8 групп нейротрофических факторов, способен вызывать рост аксонов, нейронов и дендритов и участвовать в формировании синапсов, что ранее не признавалось возможным. Кроме того, установлено участие *BDNF* в регуляции ноцицептивной функции, в дифференцировке и выживании сенсорных нейронов, в инициации образования сосудистых структур [13].

Биологически активные пептиды, обладающие сродством к рецепторам опиоидного типа (дельта-, каппа-, мю-, орфано-) с последовательностью аминокислот *TyrGly-Gly-Phe* – относятся к группе **опиоидных пептидов**. К ним относятся *энкефалины, эндорфины, динорфины, геморфины, дельторфины, дерморфины, орфанин FQ* (*ноцицептин*), *ноцистатин, эндоморфины, нейропептиды FF, AF и SF*. Взаимодействуя с опиоидными рецепторами, пептиды обеспечивают морфиноподобное анальгезирующее и седативное воздействие. *Энкефалины* (*лейцин-энкефалин* и *метионин-энкефалин*) – осуществляют локальную регуляцию соматических функций, контроль поведенческих реакций, участвуют в нейродегенеративных патологиях. *Эндорфины α и β* участвуют в мотивации алкогольного поведения, ноцицептивных реакциях, при стрессе и в регуляции циркадных ритмов. *Динорфины A и B* (*риморфин*) – участвуют в центральных и периферических ноцицептивных процессах. *Дерморфин* и *дельторфин* – агонисты опиоидных рецепторов, оказывают анальгезирующий эффект, стимулируют выброс β -*эндорфина*. *Геморфины* – обеспечивают анальгетический эффект и состояние эйфории после физической работы. *Эндоморфины 1 и 2* – обеспечивают интенсивную и продолжительную анальгезию, β -*казаморфин* – мощный иммуномодулятор, стимулятор потребления пищи. *Нейропептид FF* – обладает антиопиоидной активностью, усиливают болевой эффект, состояние беспокойства, стимулируют выброс АКТГ и кортикостерона, влияют на синдром отмены у морфин-зависимых животных. К этой же группе относится пептид *ноцистатин*, снижающий болевую реакцию, влияя на орфанные рецепторы, что позволяет прогнозировать возможность разработки новых анальгетиков, к которым не будет привыкания и морфин-подобной зависимости. Аналог *лей-энкефалина* используется, в частности, при лечении эндометриоза [32].

Группа пептидов мозга и кишечника. К ней относится *галанин*, тормозящий секрецию желудочного сока и инсулина. *Галанин₁₋₁₃* - *брадикинин_{2,9}* – антагонист *галанина* – применяется при пространственном обучении. *Галанин₁₋₁₃*- *нейропептид Y₂₅₋₃₆* и *галанин₁₋₁₃*- вещество *P₅₋₁₁* являются высокоэффективными антагонистами для галаниновых рецепторов и обратимо ингибируют нейрональную активность *галанина* [3]. *Холецистокинин* – участвует в регуляции функций желудочно-кишечного тракта (стимулирует секрецию поджелудочной железы, моторику кишечника, сокращение стенок желчного пузыря), а также регулирует деятельность ЦНС (эмоциональное состояние, пищеводобывательное поведение, участвует в патогенезе шизофрении). *Галанин* является нейропротектором, предупреждающим стрессиндуцированную патологию [16]. *VIP* (*His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-AspAsn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-AlaVal-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn*) – участвует в вазо- и бронходилатации, является медиатором в серотонинергической и холинергической системах, участвует в регуляции поведенческих реакций, стимулирует процессы обучения и памяти. Структурный гибрид *нейротензина₆₋₁₁* и *VIP₇₋₂₈* является антагонистом *VIP*. *Грелин* (*жрелин*) – принимает участие в активации соматотропного гормона, участвует в жировом обмене, высокий уровень его – начальный признак ожирения, коррелирует с массой тела,

уровнем инсулина и лептина в сыворотке крови. Установлена роль лептина и *нейропептида Y* в развитии первичного ожирения [1,7,28,34]. *Гастрелиберин* – для некоторых линий опухолевых клеток является активатором митогенеза, ограничивает пищевую мотивацию, стимулирует синтез инсулина, консолидирует память, участвует в стресс-реакциях. Из энтероэндокринных клеток кишечника секретируется *глюкагон* или *GLP (GLP-1 и GLP-2)*, который экспрессируется в ядре солитарного тракта и в нейронах аркуатного ядра мозга, участвует в потреблении пищи, в центральной регуляции потребления пищи и энергетического гомеостаза, в стимуляции пролиферации клеток островков Лангерганса и зависимую от глюкозы секрецию инсулина. Установлена значимость *GLP-1* и *GLP-2* при стрессах, нейродегенеративной патологии, при модуляции нейрональной пластичности, процессов памяти и обучения, контроле уровня артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой деятельности. Пептид *нейротензин* вместе с допамином тропен к нигростриатной и мезокортиколимбической зонам, а с прогестероном – к ядрам вентrolateralного гипоталамуса. *Нейротензин* имеет прямое отношение к управлению поведенческими, соматическими, ноцицептивными и стресс-реакциями, половым поведением. Установлено модулирующее воздействие *нейропептида Y* на биоэлектрическую активность нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса, на генерацию потенциала действия кардиомиоцитов [22]. С помощью методики актографии впервые было продемонстрировано влияние трехкратного интраназального введения *нейропептида Y* на поведенческий ритм локомоторной активности при беге в колесе лабораторных крыс в условиях отсутствия световой синхронизации активности циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра. Изменения исследуемых параметров определялись моментом введения *нейропептида Y* в суточном цикле. При этом статистически значимые изменения выявлялись только при введении пептида в конце проецированного темного периода суток. Аналогичные воздействия в другие моменты суточного цикла не были эффективными. Основной чертой реакции ритма локомоторной активности на введение *нейропептида Y* был опережающий фазовый сдвиг акрофазы, сопровождавшийся соответствующими изменениями почасового профиля суточной активности: ростом в конце проецированного светлого периода и снижением в конце проецированного темного периода и в начале проецированного светлого периода. Под влиянием *нейропептида Y* изменений периода ритма и суммарной активности не возникало, независимо от момента введения пептида. Определена его значимость в патогенезе нервной анорексии у подростков, влияния на циркадианный ритм спонтанной локомоторной активности [8-10, 15, 19, 23, 24]. Обоснован способ ингибирования *нейропептида Y*, его участие в регуляции контрактильной способности миокарда, деятельности кишечника [2, 11, 17, 18, 38, 39].

Основным активирующим медиатором ЦНС в эксперименте при формировании оборонительных рефлексов является медиатор *серотонин*, а тормозным – *нейропептид FMRF-амид*. Инкубация ЦНС с ними моделирует как сенситизацию, так и привыкание соответственно. Эти процессы участвуют в формировании долговременной памяти. Проведены сравнительные исследования по влиянию этих нейротрансмиттеров на метилирование гистона *H3* в функционально различных ганглиях ЦНС *Helix*. Установлено, что *серотонин* и *FMRF-амид* оказывают реципрокный эффект на метилирование гистона *H3* в комплексе ганглиев ЦНС *Helix*, которые специализируются на оборонительном поведении. Тем самым определено, что активаторные и ингибиторные пути, опосредуемые *серотонином* и *FMRF-амидом*, взаимодействуют на эпигенетическом уровне через влияние на метилирование гистона *H3*. Такие изменения лежат в основе конвергенции активаторных и тормозных путей, которые участвуют в формировании долговременной памяти, и влияют на экспрессию генов, необходимых для пластических перестроек [4, 21]. *Нейропептиды* (дельта-сон индуцирующие) – *кисспептин-10* и *PT-141* – активно влияют на половое поведение [30].

В работе [33] определено взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем в рамках интегральной гомеостатической сети (нейро-эндокринно-иммунного блока), формирующейся в период эмбрионального и неонатального развития. Эпифизарные пептиды (*эпиталамин* и *эпиталон*) обладают геопротективным влиянием на инволюцию тимуса. Пептидные препараты тимуса (*тималин* и *timoген*) также замедляли инволюцию эпифиза. В сыворотке старых животных снижается уровень *тимулина*, что связано с ослаблением его продукции тимусом. Отмечается также частичное восстановление его уровня при введении бычьего *соматотропина*, продуцируемого в гипоталамусе, или гормона гипофиза *пролактина*. При старении организма наблюдается снижение ответа гипофиза в ответ на пептиды, продуцируемые или контролируемые тимусом, включая цитокины. Отмечено влияние *катехоламинов* и *глюкокортикоидов* на селекцию тимоцитов. Показано участие *катехоламинов* в регуляции развития в тимусе *T*-регуляторных клеток (*Tregs*). Отмечено влияние сложных взаимодействий между *катехоламинами*, *глюкокортикоидами* и *нейропептидом Y* в регуляции функций макрофагов и их значение в патогенезе аутоиммунных воспалительных заболеваний. *Цитокины*, продуцируемые макрофагами, вызывают воспалительный процесс в мозге при острых (инсульт или травмы головы) и хронических (рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера) его заболеваниях мозга. От баланса между про- и противовоспалительными *цитокинами* зависит направление последующего ответа. При сдвиге в сторону продукции провоспалительных *цитокинов*, *IL-1* и *TNF-α* активируется процесс нейродегенерации. Под действием противовоспалитель-

ных цитокинов, контролируемых тимусом и его гормоном *тимулином*, активируются нейропротективные эффекты. Баланс этих процессов зависит как от функции тимуса, так и от активности регуляторных реакций, с которыми связаны синтез, секреция и доставка в ткани и клетки мозга биологически активных пептидов, в том числе *цитокинов*.

Индивидуальные особенности темпа, как числа выполненных за единицу времени движений, – лежат в основе качественной характеристики нервной системы спортсменов. В зависимости от вида спорта выделяются – темп гребли, гребков пловца, бега, схватки и др. Также в зависимости от вида спорта меняются требования к темпу, имеющему индивидуальные особенности, отражающие количественные характеристики выполняемых движений, а также генетический компонент спортивной работоспособности. *Нейропептиды*, в частности АКТГ, способны корректировать имеющиеся индивидуальные особенности за счет активации процессов внимания и запоминания [25]. В спорте применим лишенный гормональной активности синтетический аналог АКТГ – «*Семакс 0,1%*», допущенный к использованию в спорте. Изучение результатов антропометрических исследований и теппинг-теста после его разового применения у спортсменов-лучников – показало значимое воздействие на положительную динамику максимального темпа движений руками. Установлено также повышение умственной работоспособности у спортсменов [12,26,31,36,37].

Заключение. Выраженная полифункциональная активность *нейропептидов* свидетельствует о важности их использования в спорте высших достижений для коррекции инициальных нарушений функционирования физиологических систем организма. Применение обилия имеющейся информации о регуляторных пептидах в практической деятельности ограничено из-за отсутствия исследований научно обоснованных путей проведения *нейропептидов* во внутренние среды организма человека. Необходимо проблемно ориентированное изучение возможностей электромагнитных полей и излучений для инкорпорирования *нейропептидов*.

Литература

1. Байдаченко В.Ю. Роль лептина и нейропептида Y в развитии первичного ожирения // *Forcipe*. 2019. Т. 2, № S. С. 885–886.
2. Брунс Р.Ф.М., Гелерт Д.Р., Хоуберт Д.Д., Лунн У.Г.У. Способ ингибирования нейропептида Y. Патент на изобретение RU 2188015 С2, 27.08.2002. Заявка № 97108050/14 от 19.10.1995.
3. Гатаулин Р.Г., Веселова О.М., Писаренко О.И. Нейропептид галанин: роль в регуляции биологических функций организма человека в норме и при патологии // *Молекулярная медицина*. 2018. Т. 16, № 3. С. 3–8.
4. Гринкевич Л.Н., Воробьева О.В. Серотонин и нейропептид FMRFAMID играют противоположную роль в регуляции эпигенетических процессов, вовлеченных в формирование долговременной памяти // *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016. Т. 20, № 2. С. 262–268.
5. Гудашева Т.А., Григорьев В.В., Колясникова К.Н., Замойский В.Л., Середин С.Б. Нейропептид циклопролилглицин является эндогенным положительным модулятором АМРА-рецепторов // *Доклады Академии наук*. 2016. Т. 471, № 1. С. 106–108.
6. Гудашева Т.А., Поварнина П.Ю., Колясникова К.Н., Аляева А.Г., Воронцова О.Н., Середин С.Б. Анксиолитический эффект нейропептида циклопролилглицина опосредован АМРА- и TRKB-рецепторами // *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2020. Т. 493, № 1. С. 364–366.
7. Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Миронов К.О., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: система лептина и нейропептида Y // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021. № 1. С. 3–10.
8. Зверев А.А., Аникина Т.А., Исаков Н.Г., Зефилов А.Л., Зефилов Т.Л. Влияние нейропептида Y на генерацию потенциала действия рабочих кардиомиоцитов правого предсердия крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018. Т. 165, № 5. С. 550–552.
9. Зверев А.А., Аникина Т.А., Исаков Н.Г., Зефилов А.Л., Зефилов Т.Л. Влияние нейропептида Y на параметры потенциала действия рабочих кардиомиоцитов предсердий крыс в раннем постнатальном онтогенезе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019. Т. 167, № 6. С. 669–672.
10. Зверев А.А., Исаков Н.Г., Аникина Т.А., Зефилов Т.Л. Нейропептид Y изменяет форму потенциала действия крыс. В книге: *Адаптация развивающегося организма. Материалы XIV Международной научной конференции, посвященной 80-летию Заслуженного деятеля науки РФ и РТ Ситдикова Фарита Габдуллаковича*, 2018. С. 62–63.
11. Исаков Н.Г., Зверев А.А., Аникина Т.А., Николаев Т.И., Рябова Т.Э., Зефилов Т.Л. Влияние нейропептида Y на биоэлектрическую активность предсердного миокарда трёхнедельных крысят // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № S5. С. 35–36.
12. Калистратов В.Б., Дехканов Т.Г., Плотникова О.В. Отечественные нейропептиды селанк и семакс в современной психофармакотерапии. В сборнике: *Острые нарушения мозгового кровообращения*.

Вопросы диагностики, лечения, реабилитации. Материалы межрегиональной научно-практической конференции, 2018. С. 47–48.

13. Каширская Е.И., Логинов П.В., Мавлютова Е.Б. Нейротрофические факторы в регуляции и диагностике нейродегенеративных расстройств // Астраханский медицинский журнал. 2020. Т. 15, №1. С. 48–57.

14. Колясникова К.Н., Аляева А.Г., Воронцова О.Н., Гудашева Т.А. Изучение вовлеченности АМ-РА-рецепторов в антигипоксическое действие нейропептида ЦИКЛЮ-пролилглицина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020. Т. 23, № 9. С. 42–45.

15. Лев Л.М., Заика В.Г., Андреева В.О. Нейропептид Y и лептин в патогенезе нервной анорексии у девочек-подростков. В сборнике: Душевные расстройства: от понимания к коррекции и поддержке. материалы региональной научной конференции. ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, ФПК и ППС, кафедра психиатрии и наркологии, 2018. С. 134–136.

16. Людыно В.И., Цикунов С.Г., Клименко В.М. Нейропептид галанин - эндогенный протектор в ЦНС, предотвращающий развитие стресс-индуцированной патологии. В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием, 2017. С. 1187–1189.

17. Маслюков П.М., Будник А.Ф., Вишнякова П.А., Павлов А.В. Нейрохимические особенности нейропептид-Y-ергических энтеральных нейронов подслизистого сплетения тонкой кишки в постнатальном онтогенезе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2021. Т. 107, № 10. С. 1209–1218.

18. Маслюков П.М., Будник А.Ф. Нейропептид Y-ергическая иннервация тонкой кишки в онтогенезе. В сборнике: Современные проблемы нейробиологии. Материалы III международной научной конференции, посвященной памяти заслуженного деятеля науки РФ, профессора Шилкина Валентина Викторовича, 2018. С. 43–44.

19. Маслюков П.М., Вишнякова П.А., Аряева Д.А., Будник А.Ф. Постнатальный онтогенез нейропептид Y-ергических нейронов тонкой кишки // Морфология. 2019. Т. 156, № 5. С. 55–58.

20. Муронец Е.М., Донской Д.Н., Плетень А.П. Нейропептиды (обзор). В сборнике: Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований. Сборник статей Международной научно-практической конференции, 2018. С. 135–139.

21. Нефёдова Д.А., Мочалова И.В., Теренина И.Б., Воропаева Е.Л., Мовсесян С.О., Кучин А.В., Крещенко И.Д. Rhipidocotyle sampranula (digenea, bucephalidae): мышечная система, локализация серотонина и нейропептида fmgfамида в нервной системе // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2020. № 21. С. 276–280.

22. Петрова А.А., Инюшкин А.Н. Влияние нейропептида у на функциональное состояние афферентных входов из аркуатного в супрахиазматическое ядро крыс in vitro. В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием, 2017. С. 330–332.

23. Петрова А.А., Инюшкин А.Н. Влияние нейропептида Y на циркадианный ритм спонтанной локомоторной активности крыс. В книге: Биосистемы: организация, поведение, управление. Тезисы докладов 70-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых. Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Институт биологии и биомедицины, 2017. С. 135.

24. Петрова А.А., Инюшкин А.Н. Модулирующее влияние нейропептида Y на биоэлектрическую активность нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса крыс // Журнал медико-биологических исследований. 2017. Т. 5, № 3. С. 79–86.

25. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКГГ4-10 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19, № 3. С. 76–86.

26. Сечин Д.И. Повышение умственной работоспособности у спортсменов, при помощи нейропептида "СЕМАКС 0,1%". В сборнике: Студенческая наука и "Молодые ученые ГЦОЛИФК". Сборник материалов Межрегиональных итоговых научных конференций студентов, 2017. С. 244–246.

27. Сечин Д.И., Тамбовцева Р.В. Влияние нейропептида на показатели умственной работоспособности спортсменов, специализирующихся в стрелковых видах спорта и служебно-прикладных единоборствах. В сборнике: Студенческий спорт: состояние и перспективы развития. Сборник материалов Региональной научно-практической конференции. Под ред. Н.В. Пешковой, Ж.И. Бушевой, Н.М. Ахтемзяновой., 2018. С. 54–57.

28. Сидоров И.Е. Синтез липофильного аналога нейропептида. В книге: Школьная секция - естественные науки (химия, биология). Материалы 57-й Международной научной студенческой конференции. МНСК-2019, 2019. С. 25.

29. Соловьев В.Б. Нейропептиды: структурно-функциональная классификация // Actualscience. 2015. Т. 1, № 4 (4). С. 22–35.

30. Субботина С.Н., Юдин М.А., Парфёнова А.А., Кряжевских А.А., Орлова А.Б. Влияние нейропептидов - дельта-сон-индуцирующего пептида, Кисспептина-10 И РТ-141 - на половое поведение самцов крыс // Биомедицина. 2021. Т. 17, № 1. С. 43–56.

31. Тамбовцева Р.В., Сечин Д.И. Влияние нейропептида на темп движений руками у спортсменов-лучников // Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. 2017. № 1. С. 118–121.
32. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Жернакова Е.В., Калинкина О.Б., Краснова Н.А., Сресели Г.М. Применение аналога нейропептида лей-энкефалина в лечении эндометриоза. В сборнике: Достижения сегодня - основа будущих совершенствований. сборник научных работ научно-практической конференции, 2016. С. 313–315.
33. Торховская Т.И., Белова О.В., Зимина И.В., Крючкова А.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 6. С. 727–733.
34. Хавкин А.И., Айрумов В.А., Шведкина Н.О., Новикова В.П. Биологическая роль и клиническое значение нейропептидов в педиатрии: пептид YУ и грелин // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т. 15, № 5. С. 87–92.
35. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Белова Е.М. Роль нейропептидов в генезе кишечных колик // Фарматека. 2019. Т. 26, № 2. С. 89–92.
36. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Андреева Л.А., Шевченко В.П., Мясоедов Н.Ф. Перспективы использования интраназального введения для доставки нейропептидов в головной мозг // Химико-фармацевтический журнал. 2019. Т. 53, № 2. С. 3–15.
37. Azhikova A.K., Feldman B.V., Andreeva A.A., Teply D.D., Samotrueva M.A., Myasoedov N.F. Structural transformations of thermal burn wounds in rats under the influence of semax and selank neuropeptides // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7, № 6. С. 321–331.
38. Masliukov P.M., Timmermans J.P., Zverev A.A., Zefirov T.L. Development of neuropeptide y-ergic innervation of the small intestine in rats // Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki. 2018. Т. 160, № 4. С. 621–629.
39. Zverev A.A., Anikina T.A., Iskakov N.G., Krulova A.V., Masliukov P.M., Timmermans J.P., Zefirov T.L. Effects of neuropeptide y on electrical activity and myocardial contractility // Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki. 2018. Т. 160, № 4. С. 601–612.

References

1. Bajdachenko VJu. Rol' leptina i nejropeptida Y v razvitii pervichnogo ozhireniya [The role of leptin and neuropeptide Y in the development of primary obesity]. Forcipe. 2019;2:885-6. Russian.
2. Bruns RFM, Gelert DR, Houbert DD, Lunn UGU. Sposob ingibirovaniya nejropeptida Y [Method of inhibition of neuropeptide Y. Patent for the invention RU 2188015 C2, 27.08.2002.]. Russian Federation Patent na izobretenie RU 2188015 C2, 27.08.2002. Zajavka № 97108050/14 ot 19.10.1995. Russian.
3. Gataulin RG, Veselova OM, Pisarenko OI. Nejropeptid galanin: rol' v reguljacii biologicheskikh funkcij organizma cheloveka v norme i pri patologii [Neuropeptide galanin: the role in the regulation of biological functions of the human body in norm and pathology]. Molekuljarnaja medicina. 2018;16(3):3-8. Russian.
4. Grinkevich LN, Vorob'eva OV. Serotonin i nejropeptid FMRFAMID igrajut protivopolozhnuju rol' v reguljacii jepigeneticheskikh processov, вовлеченных в формирование долговременной памяти [Serotonin and neuropeptide FMRFAMIDE play an opposite role in the regulation of epigenetic processes involved in the formation of long-term memory]. Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii. 2016;20(2):262-8. Russian.
5. Gudasheva TA, Grigor'ev VV, Koljasnikova KN, Zamojskij VL, Seredenin SB. Nejropeptid cikloprolilglicin javljaetsja jendogennym polozhitel'nym moduljatorom AMRA-receptorov [Neuropeptide cycloprolylglycine is an endogenous positive modulator of AMPA receptors]. Doklady Akademii nauk. 2016;471(1):106-8. Russian.
6. Gudasheva TA, Povarnina PJu, Koljasnikova KN, Aljaeva AG, Voroncova ON, Seredenin SB. Anksioliticheskij jeffekt nejropeptida cikloprolilglicina oposredovan AMRA- i TRKB-receptorami [The anxiolytic effect of cycloprolylglycine neuropeptide is mediated by AMPA and TRKB receptors]. Doklady Rossijskoj akademii nauk. Nauki o zhizni. 2020;493(1):364-6. Russian.
7. Dobrodeeva VS, Shnajder NA, Mironov KO, Nasyrova RF. Farmakogeneticheskie markery antipsihotik-inducirovannogo nabora vesa: sistema leptina i nejropeptida Y [Pharmacogenetic markers of anti-psychotic-induced weight gain: leptin and neuropeptide Y system]. Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii imeni V.M. Behtereva. 2021;1:3-10. Russian.
8. Zverev AA, Anikina TA, Iskakov NG, Zefirov AL, Zefirov TL. Vlijanie nejropeptida Y na generaciju potenciala dejstvija rabochih kardiomiocitov pravogo predserdija krys [The effect of neuropeptide Y on the generation of the action potential of working cardiomyocytes of the right atrium of rats]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2018;165(5):550-2. Russian.
9. Zverev AA, Anikina TA, Iskakov NG, Zefirov AL, Zefirov TL. Vlijanie nejropeptida Y na parametry potenciala dejstvija rabochih kardiomiocitov predserdij krys v rannem postnatal'nom ontogeneze [The effect of

neuropeptide Y on the parameters of the action potential of working cardiomyocytes of the atria of rats in early postnatal ontogenesis]. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2019;167(6):669-72. Russian.

10. Zverev AA, Iskakov NG, Anikina TA, Zefirov TL. Neuropeptid Y izmenjaet formu potentsiala dejstvija krys. V knige: *Adaptacija razvivajushhegosja organizma [Neuropeptide Y changes the shape of the action potential of rats]*. Materialy XIV Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvjashhennoj 80-letiju Zasluzhennogo dejatelja nauki RF i RT Sitdikova Farita Gabdulhakovicha; 2018. Russian.

11. Iskakov NG, Zverev AA, Anikina TA, Nikolaev TI, Rjabova TJe, Zefirov TL. Vlijanie neuropeptida Y na bioelektricheskuju aktivnost' predserdnogo miokarda trjohnedel'nyh krysjat [the Effect of neuropeptide Y on the electrical activity of the atrial myocardium three-week-old rats]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2021;26(S5):35-6. Russian.

12. Kalistratov VB, Dehkanov TG, Plotnikova OV. Otechestvennye neuropeptidy selank i semaks v sovremennoj psihofarmakoterapii [Domestic neuropeptides selank and semax in modern psychopharmacotherapy]. V sbornike: *Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashhenija. Voprosy diagnostiki, lechenija, rehabilitacii*. Materialy mezhtselevoj nauchno-prakticheskoj konferencii; 2018. Russian.

13. Kashirskaja EI, Loginov PV, Mavljutova EB. Nejrotroficheskie faktory v reguljacii i diagnostike nejrodegenerativnyh rasstrojstv [Neurotrophic factors in the regulation and diagnosis of neurodegenerative disorders]. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2020;15(1):48-57. Russian.

14. Koljasnikova KN, Aljaeva AG, Voroncova ON, Gudasheva TA. Izuchenie vovlechnosti AMRA-receptorov v antigipoksicheskoe dejstvie neuropeptida CIKLO-prolilglycina [The study of the involvement of AMPA receptors in the antihypoxic effect of the neuropeptide CYCLO-prolylglycine]. *Voprosy biologicheskoi, medicinskoj i farmacevticheskoi himii*. 2020;23(9):42-5. Russian.

15. Lev LM, Zaika VG, Andreeva VO. Neuropeptid Y i leptin v patogeneze nervnoj anoreksii u devocek-podrostkov [Neuropeptide Y and leptin in the pathogenesis of anorexia nervosa in adolescent girls]. V sbornike: *Dushevnye rasstrojstva: ot ponimaniya k korrekcii i podderzhke*. materialy regional'noj nauchnoj konferencii. FGBOU VO Rostovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet Minzdrava Rossii, FPK i PPS, kafedra psichiatrii i narkologii; 2018. Russian.

16. Ljudyno VI, Cikunov SG, Klimenko VM. Neuropeptid galanin - jendogenyj protektor v CNS, predotvrashhajushhij razvitie stress-inducirovannoj patologii [Neuropeptide galanin is an endogenous protector in the central nervous system that prevents the development of stress-induced pathology]. V sbornike: *Materialy XXIII sezda Fiziologicheskogo obshhestva im. I. P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem*; 2017. Russian.

17. Masljukov PM, Budnik AF, Vishnjakova PA, Pavlov AV. Nejrohimicheskie osobennosti neuropeptid-Y-ergicheskikh jeneral'nyh neuronov podslizistogo spletenija tonkoj kishki v postnatal'nom ontogeneze [Neurochemical features of the neuropeptide Y-ergic enteric neurons of the submucosal plexus of the small intestine in postnatal ontogenesis]. *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2021;107(10):1209-18. Russian.

18. Masljukov PM, Budnik AF. Neuropeptid Y-ergicheskaja innervacija tonkoj kishki v ontogeneze [Neuropeptide Y-ergic innervation of the small intestine in ontogenesis]. V sbornike: *Sovremennye problemy nejrobiologii*. Materialy III mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, posvjashhennoj pamjati zasluzhennogo dejatelja nauki RF, professora Shilkina Valentina Viktorovicha; 2018. Russian.

19. Masljukov PM, Vishnjakova PA, Arjaeva DA, Budnik AF. Postnatal'nyj ontogenez neuropeptid Y-ergicheskikh neuronov tonkoj kishki [Postnatal ontogenesis of neuropeptide Y-ergic neurons of the small intestine]. *Morfologija*. 2019;156(5):55-8. Russian.

20. Muronec EM, Donskoj DN, Pleten' AP. Neuropeptidy (obzor). V sbornike: *Koncepcii fundamental'nyh i prikladnyh nauchnyh issledovanij [Neuropeptides (review). In the collection: Concepts of fundamental and applied scientific research]*. Sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii; 2018. Russian.

21. Nefjodova DA, Mochalova IV, Terenina IB, Voropaeva EL, Movsesjan SO, Kuchin AV, Kreshhenko ID. Rhipidocotyle campanula (digenea, bucephalidae): myshechnaja sistema, lokalizacija serotonin i neuropeptida fmfamida v nervnoj sisteme [Rhipidocotyle campanula (digenea, bucephalidae): muscular system, localization of serotonin and neuropeptide fmfamide in the nervous system]. *Teorija i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami*. 2020;21:276-80. Russian.

22. Petrova AA, Injushkin AN. Vlijanie neuropeptida y na funkcional'noe sostojanie affe-rentnyh vhodov iz arkuatnogo v suprahiazmaticheskoe jadro krys in vitro [Effect of neuropeptide y on the functional state of afferent inputs from the arquate to the suprachiasmatic nucleus of rats in vitro]. V sbornike: *Materialy XXIII sezda Fiziologicheskogo obshhestva im. IP. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem*; 2017. Russian.

23. Petrova AA, Injushkin AN. Vlijanie neuropeptida Y na cirkadiannyj ritm spontannoj lokomotornoj aktivnosti krys [The effect of neuropeptide Y on the circadian rhythm of spontaneous locomotor activity in rats]. V knige: *Biosistemy: organizacija, povedenie, upravlenie. Tezisy dokladov 70-j Vserossijskoj s mezhdunarodnym uchastiem shkoly-konferencii molodyh uchenyh*. Nizhegorodskij gosudarstvennyj universitet im. N.I. Lobachevskogo, Institut biologii i biomediciny; 2017. Russian.

24. Petrova AA, Injushkin AN. Modulirujushhee vlijanie neuropeptida Y na bioelektricheskuju aktivnost' neuronov suprahiazmaticheskogo jadra gipotalamusa krys [The modulating effect of neuropeptide Y on the bioelectric activity of neurons of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus of rats]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2017;5(3):79-86. Russian.

25. Pozhilova EV, Novikov VE. Farmakodinamika i klinicheskoe primeneniye neuropeptida AKTG4-10 [Pharmacodynamics and clinical application of neuropeptide ACTH4-10]. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2020;19(3):76-86. Russian.

26. Sechin DI. Povysheniye umstvennoj rabotosposobnosti u sportsmenov, pri pomoshhi neuropeptida "SEMAKS 0,1%" [Improving mental performance in athletes using the neuropeptide "SEMAX 0.1%"]. V sbornike: Studencheskaja nauka i "Molodye uchenye GCOLIFK". Sbornik materialov Mezhtsestvennykh itogovykh nauchnykh konferencij studentov; 2017. Russian.

27. Sechin DI, Tambovceva RV. Vlijaniye neuropeptida na pokazateli umstvennoj rabotosposobnosti sportsmenov, specializirujushihhsja v strelkovykh vidah sporta i sluzhebno-prikladnykh edinoborstvah [The effect of neuropeptide on the mental performance of athletes specializing in shooting sports and service-applied martial arts]. V sbornike: Studencheskij sport: sostojaniye i perspektivy razvitiya. Sbornik materialov Regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii. Pod red. N.V. Peshkovej, Zh.I. Bushevoj, N.M. Ahtemzjanovoj; 2018. Russian.

28. Sidorov IE. Sintez lipofil'nogo analoga neuropeptida. V knige: Shkol'naja sekcija - estestvennye nauki (himija, biologija) [ynthesis of a lipophilic analogue of a neuropeptide]. Materialy 57-j Mezhdunarodnoj nauchnoj studencheskoj konferencii. MNSK-2019; 2019. Russian.

29. Solov'ev VB. Neuropeptidy: strukturno-funkcional'naja klassifikacija [Neuropeptides: structural and functional classification]. Actualscience. 2015;1(4):22-35. Russian.

30. Subbotina SN, Judin MA, Parfjonova AA, Krjazhevskih AA, Orlova AB. Vlijaniye neuropeptidov - del'ta-son-inducirujushhego peptida, Kissseptina-10 I RT-141 - na polovoe povedeniye samcov krysov [Influence of neuro-peptides - Delta-sleep-inducing peptide, Kisspeptin-10 And RT-141 - on sexual behavior of male rats]. Biomedicina. 2021;17(1):43-56. Russian.

31. Tambovceva RV, Sechin DI. Vlijaniye neuropeptida na temp dvizhenij rukami u sportsmenov-luchnikov [The influence of neuropeptide on the rate of arm movements in athletes-archers]. Sovremennye aspekty sanatorno-kurortnogo lechenija i rehabilitacii na jetapah okazaniya medicinskoj pomoshhi detskomu i vzrosloму naseleniju. 2017;1:118-21. Russian.

32. Tezikov JuV, Lipatov IS, Zhernakova EV, Kalinkina OB, Krasnova NA, Sreseli GM. Primeniye analoga neuropeptida lej-jenkefalina v lechenii jendometrijoza [The use of an analogue of the neuropeptide ley-enkephalin in the treatment of endometriosis]. V sbornike: Dostizhenija segodnja - osnova budushhikh sovershenstvovaniy. sbornik nauchnykh rabot nauchno-prakticheskoy konferencii; 2016. Russian.

33. Torhovskaja TI, Belova OV, Zimina IV, Krjuchkova AV, Moskvina SN, Bystrova OV, Arion VJa, Sergienko VI. Neuropeptidy, citokiny i timicheskie peptidy kak jeffektory vzaimodejstvija timusa i nejroendokrinnoj sistemy [Neuropeptides, cytokines and thymic peptides as effectors of interaction between the thymus and the neuro-endocrine system]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2015;70(6):727-33. Russian.

34. Havkin AI, Ajrumov VA, Shvedkina NO, Novikova VP. Biologicheskaja rol' i klinicheskoe znachenie neuropeptidov v pediatrii: peptid YY i grelin [Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2020;15(5):87-92. Russian.

35. Havkin AI, Bogdanova NM, Belova EM. Rol' neuropeptidov v geneze kishechnykh kolik [The role of neuropeptides in the genesis of intestinal colic]. Farmateka. 2019;26(2):89-92. Russian.

36. Shevchenko KV, Nagaev IJu, Andreeva LA, Shevchenko VP, Mjasoedov NF. Perspektivy ispol'zovaniya intranazal'nogo vvedeniya dlja dostavki neuropeptidov v golovnoj mozg [Prospects of using intranasal administration for delivery of neuropeptides to the brain]. Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2019;53(2):3-15. Russian.

37. Azhikova AK, Feldman BV, Andreeva AA, Teply DD, Samotrueva MA, Myasoedov NF. Structural transformations of thermal burn wounds in rats under the influence of semax and selank neuropeptides. Farmacija i farmakologija. 2019;7(6):321-31.

38. Masliukov PM, Timmermans JP, Zverev AA, Zefirov TL. Development of neuropeptide y-ergic innervation of the small intestine in rats. Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki. 2018;160(4):621-9.

39. Zverev AA, Anikina TA, Iskakov NG, Krulova AV, Masliukov PM, Timmermans JP, Zefirov TL. Effects of neuropeptide y on electrical activity and myocardial contractility. Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki. 2018;160(4):601-12.

Библиографическая ссылка:

Хадартцев А.А., Фудин Н.А., Валентинов Б.Г., Борисова О.Н. Нейропептиды в спорте высших достижений (обзор отечественной литературы за последние 5 лет) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-8.pdf> (дата обращения: 10.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-8*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Fudin NA, Valentinov BG, Borisova ON. Neuropeptidy v sporte vysshih dostizhenij (obzor otechestvennoj literatury za poslednie 5 let) [Neuropeptides in higher achievement sport (review of russian literature over the past 5 years)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 10];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-8

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ЛАЗЕРОФОРЕЗ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛОГА АКТГ –
НЕЙРОПЕПТИДА «СЕМАКС» В СПОРТЕ

А.А. ХАДАРТЦЕВ*, Н.А. ФУДИН**, В.А. БАДТИЕВА***, Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ*, В.Г. КУПЕЕВ****

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

** ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина,

ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия, e-mail: klassina@mail.ru

*** ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»,

ул. Земляной вал, д. 53, г. Москва, 105120, Россия

**** ООО «Аирмед», ул. Павла Корчагина, д. 10, г. Москва, 129626, Россия

Аннотация. Введение. Группа *нейропептидов* (опиоидные пептиды, пептиды мозга и кишечника, пептиды нервной системы, пептидные гормоны, вазоактивные пептиды, тахикинины, иммуномодулирующие пептиды) в течение последних лет широко используется в клинической медицине. Однако применение *нейропептидов* в спорте высших достижений – в периодической литературе освещено недостаточно, как и потенцирование их эффектов различными способами. **Цель исследования.** Выявить возможности потенцирования эффектов *нейропептида* «Семакс 0,1%» – его интраназальным введением с помощью *лазерофореза* у спортсменов. **Материал и методы исследования.** Наблюдалось 66 спортсменов-биатлонистов, в том числе кандидатов и мастеров спорта – 25 человек, находившихся на предсоревновательных сборах в Подмоскowie. В основную группу включено 47 человек, в контрольную – 19. Для определения *индекса стрессоустойчивости* применялся программно-аппаратный комплекс – система интегрального мониторинга «Симона-111». Для изучения психосоматического статуса спортсменов применялась *Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии, опросник САН* (самочувствие, активность, настроение), *индексу межсистемной согласованности сердечно-сосудистой и респираторной систем* (индексу Хильдебрандта). Осуществлялось тестирование по методике Спилбергера-Ханина с двумя бланками. **Результаты и их обсуждение.** В контрольной группе (при интраназальной аппликации *нейропептида* «Семакс 0,1%») – время достижения субъективного улучшения было большим, чем в опытной группе (*лазерофорез* «Семакса 0,1%»). Это показала оценка психосоматического статуса до и после лечения, а также динамика *индекса стрессоустойчивости*. **Заключение.** Полученная эффективность *лазерофореза* «Семакса 0,1%» показывает необходимость совершенствования путей доставки *нейропептидов* во внутренние среды организма.

Ключевые слова: индекс стрессоустойчивости, психосоматический статус, *нейропептид* «Семакс 0,1%», лазерный излучатель «Матрикс».

LASER PHORESIS OF THE SYNTHETIC ANALOGUE OF ACTH –
NEUROPEPTIDE «SEMAX» IN SPORT

A.A. KHADARTSEV*, N.A. FUDIN**, V.A. BADTIEVA***, B.G. VALENTINOV*, V.G. KUPEEV****

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

** FSBNU Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin,

Baltiyskaya Str., 8, Moscow, 125315, Russia, e-mail: klassina@mail.ru

*** SAIH "Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Rehabilitation and Sports Medicine of the Moscow City Health Department", Zemlyanoy Val Str., 53, Moscow, 105120, Russia

**** LLC "Airmed", Pavel Korchagin Str., 10, Moscow, 129626, Russia

Abstract. Introduction. The group of *neuropeptides* (opioid peptides, peptides of the brain and intestines, peptides of the nervous system, peptide hormones, vasoactive peptides, tachykinins, immunomodulatory peptides) has been widely used in clinical medicine in recent years. However, the use of *neuropeptides* in elite sports is not well covered in the periodical literature, as is the potentiation of their effects in various ways. **The research purpose** is to reveal the possibilities of potentiating the effects of the *neuropeptide* "Semax 0.1%" - its intranasal administration using laser phoresis in athletes. **Material and research methods.** There were 66 biathlon athletes, including candidates and masters of sports - 25 people who were at the pre-competition training camp in the Moscow region. The main group included 47 people, the control group - 19. To determine the *stress resistance index*, a software and hardware complex was used - the integrated monitoring system "Simona-111".

To study the psychosomatic status of athletes, the *Hospital Anxiety and Depression Scale*, the SAN questionnaire (health, activity, mood), the index of intersystem coordination of the cardiovascular and respiratory systems (Hildebrandt index) were used. Testing was carried out according to the Spielberger-Khanin method with two blanks. **Results and its discussion.** In the control group (with intranasal application of the neuropeptide "Semax 0.1%") - the time to achieve subjective improvement was longer than in the experimental group (laser phoresis "Semax 0.1%"). This was shown by the assessment of the psychosomatic status before and after treatment, as well as the dynamics of the stress resistance index. **Conclusion.** The obtained efficiency of laser phoresis "Semax 0.1%" shows the need to improve the ways of delivery of neuropeptides to the internal environment of the body.

Keywords: stress resistance index, psychosomatic status, neuropeptide «Semax 0.1%», laser emitter «Matrix».

Введение. Недостаточно изучены регуляторные возможности *нейропептидов* в спорте больших достижений. Образующиеся при гидролизе пептидов-предшественников олигопептиды с короткой химической структурой (от 5 до 52 аминокислотных остатков), характеризуются широким спектром физиологических эффектов. При структурно-функциональном анализе выделены: опиоидные пептиды, пептиды мозга и кишечника, пептиды нервной системы, пептидные гормоны, вазоактивные пептиды, тахикинины, иммуномодулирующие пептиды [6]. *Нейропептиды* обладают значительным спектром регуляторных возможностей [3, 5, 10].

Индивидуальные особенности *темпа* (как числа выполненных за единицу времени движений) – лежат в основе качественной характеристики нервной системы спортсменов. В зависимости от вида спорта выделяются – *темпы* гребли, плавания, бега, схватки и др. В зависимости от вида спорта меняются требования к *темпу*, который индивидуально обусловлен и отражает количественные характеристики выполняемых движений, а также генетический компонент спортивной работоспособности. *Нейропептиды*, в частности, *адренокортикотропный гормон* (АКТГ), способны корректировать имеющиеся индивидуальные особенности за счет активации процессов внимания и запоминания. К применению в спорте разрешен лишенный гормональной активности синтетический аналог АКТГ – «*Семакс 0,1%*». Антропометрические исследования и теппинг-тест после разового применения «*Семакс 0,1%*» интраназально у спортсменов-лучников – показали значимое воздействие на положительную динамику максимального темпа движений руками. Установлено также повышение умственной работоспособности у спортсменов [1, 4, 7].

Иммунная и нейроэндокринная системы функционируют совместно в рамках нейро-эндокринно-иммунного блока. В процессе старения организма наблюдается снижение гипофизарного ответа на пептиды, продуцируемые или контролируемые тимусом, включая *цитокины*. Установлено влияние *катехоламинов* и *глюкокортикоидов* на селекцию тимоцитов, на регуляцию развития в тимусе *T*-регуляторных клеток, а также определено наличие взаимодействий между *катехоламинами*, *глюкокортикоидами* и *нейропептидом Y* при регуляции функций макрофагов. Деятельность про- и противовоспалительных *цитокинов*, продуцируемых макрофагами, четко сбалансирована. От этого баланса зависит направление развития последующих ответных эффектов. Если активируются провоспалительные *цитокины*, *IL-1* и *TNF-α*, то активируется процесс нейродегенерации. Если преобладает воздействие противовоспалительных *цитокинов*, контролируемых тимусом и его гормоном *тимулином*, то инициируются нейропротективные эффекты. Этот баланс обеспечивается функцией тимуса и активностью регуляторных реакций, определяющих синтез, секрецию и доставку в ткани и клетки мозга биологически активных пептидов, в частности – *цитокинов* [8].

В [7] представлены результаты изучения влияния срочного эффекта от разового интраназального введения препарата «*Семакс 0,1%*» на показатели *темпа* у спортсменов-лучников. Установлено, что использование препарата «*Семакс 0,1%*» в дозировке 500 мкг – стимулирует изменение индивидуального *темпа* движений рукой в шести десятисекундных интервалах. Была установлена также корреляционная связь между разницей результатов в теппинг-тесте и антропометрическими данными испытуемых. При использовании препарата «*Семакс 0,1%*» отмечена положительная корреляционная связь между максимальным темпом движений руками, снижением относительной величины жирового компонента и относительным содержанием воды в организме.

Представляется значимым поиск оптимальных путей доставки *нейропептидов* во внутренние среды организма. Одним из путей такой доставки может быть использование различных электромагнитных полей и излучений, в частности – *низкоэнергетического лазерного излучения* (НИЛИ). НИЛИ предполагается использовать для интраназального проведения *лазерофореза* «*Семакс 0,1%*» [2, 9].

Цель исследования – выявить возможности потенцирования эффектов *нейропептида* «*Семакс 0,1%*» – его интраназальным введением с помощью *лазерофореза* у спортсменов.

Материалы и методы исследования. Наблюдалось 66 спортсменов-биатлонистов (с 1 спортивным разрядом – 41 человек, кандидатов в мастера спорта – 13, мастеров спорта – 12), находившихся на

предсоревновательных сборах в Подмоскowie. Все – мужчины, возрастом от 19 до 24 лет. В основную группу включено 47 человек, в контрольную – 19.

Для оценки эффективности лазерофореза «Семакс 0,1%» использовали программно-аппаратный комплекс (ПАК) – систему интегрального мониторинга «Симона-111», отражающего информацию о более чем 100 различных гемодинамических показателях в их взаимосвязи, дополненных запатентованным индексом стрессоустойчивости (ИСУ) [3].

Кроме того, у всех спортсменов основной группы оценивался психологический статус до и после проведения лазерофореза нейропептида «Семакс 0,1%». В контрольной группе (21 человек) – на фоне интраназального нанесения на слизистую оболочку нейропептида «Семакс 0,1%». также оценивался психологический статус – по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (HADS), определяли HADS-A (от англ. Anxiety – тревога) и HADS-B (от англ. Depression – депрессия), по опроснику САН (самочувствие, активность, настроение), по индексу межсистемной согласованности сердечно-сосудистой и респираторной систем (индексу Хильдебрандта). Осуществлялось тестирование по методике Спилбергера-Ханина с двумя бланками: один из которых – для измерения показателей ситуативной тревожности, а другой – для измерения уровня личностной тревожности. Общий срок наблюдения 15 суток.

Результаты и их обсуждение. Динамика субъективной симптоматики обследуемых в обеих группах заключалась в улучшении сна, настроения, уменьшении тревоги, беспокойства, сердцебиения, потливости – как проявлений психоэмоционального стресса. В контрольной группе (при активном отдыхе) – время достижения субъективного улучшения было большим. Это показала оценка психосоматического статуса до и после лечения (табл. 1, 2).

Таким образом, определено напряжение или функциональное нарушение бронхолегочной системы у спортсменов-биатлонистов (десинхроноз), купирующиеся после интраназального лазерофореза нейропептида «Семакс 0,1%», что показывает преимущество предложенного способа перед интраназальной аппликацией этого препарата. Положительный эффект интраназального лазерофореза нейропептида «Семакс 0,1%» подтверждается также купированием начальных проявлений спортивного психоэмоционального стресса, что отразилось в показателе ИСУ – индексе стрессоустойчивости: в основной группе до лазерофореза семакса – $9,2 \pm 0,31$, после – $15,7 \pm 0,16$. В контрольной – $8,5 \pm 0,24$, после аппликации семакса – $10,4 \pm 0,14$.

Таблица 1

Оценка психосоматического статуса в основной группе через 15 дней лечения лазерофорезом семакса при интраназальной аппликации (n=47, M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	p
Индекс Хильдебрандта в у.е. (норма 2,4 – 4,9 у.е.)	$5,13 \pm 0,56$	$4,80 \pm 1,18$	<0,05
Личностная тревожность в баллах	$31,14 \pm 0,87$	$24,12 \pm 0,26$	<0,05
Реактивная тревожность в баллах	$30,94 \pm 0,55$	$21,27 \pm 0,72$	<0,05
Индекс САН в баллах	$4,38 \pm 0,05$	$5,81 \pm 0,01$	<0,05
HADS-A в баллах	$8,41 \pm 1,22$	$5,16 \pm 0,12$	<0,05
HADS-B в баллах	$5,93 \pm 0,11$	$3,18 \pm 0,01$	<0,05

Таблица 2

Оценка психосоматического статуса в контрольной группе через 15 дней при интраназальной аппликации семакса (n=19, M±m)

Показатели	До лечения	После лечения	p
Индекс Хильдебрандта в у.е. (норма 2,4 – 4,9 у.е.)	$5,24 \pm 0,65$	$4,95 \pm 1,14$	>0,05
Личностная тревожность в баллах	$32,21 \pm 0,54$	$28,42 \pm 0,60$	>0,05
Реактивная тревожность в баллах	$29,38 \pm 0,31$	$24,17 \pm 0,14$	>0,05
Индекс САН в баллах	$4,62 \pm 0,31$	$4,69 \pm 0,11$	>0,05
HADS-A в баллах	$8,83 \pm 1,66$	$5,96 \pm 0,21$	>0,05
HADS-B в баллах	$5,74 \pm 0,11$	$4,83 \pm 0,15$	>0,05

Заключение. Полученная эффективность лазерофореза «Семакса 0,1%» показывает необходимость совершенствования путей доставки нейропептидов во внутренние среды организма различными видами электромагнитного излучения.

Литература

1. Калистратов В.Б., Дехканов Т.Г., Плотникова О.В. Отечественные нейропептиды селанк и семакс в современной психотерапии. В сб.: Острые нарушения мозгового кровообращения. Вопросы диагностики, лечения, реабилитации. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. 2018. С. 47–48.
2. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерная терапия аппаратами "Матрикс" и "Лазмик". Москва–Тверь, 2019.
3. Муронец Е.М., Донской Д.Н., Плетень А.П. Нейропептиды (обзор). В сб.: Концепции фундаментальных и прикладных научных исследований. Сборник статей Международной научно-практической конференции, 2018. С. 135–139.
4. Сечин Д.И. Повышение умственной работоспособности у спортсменов, при помощи нейропептида "Семакс 0,1%". В сб.: Студенческая наука и "Молодые ученые ГЦОЛИФК". Сборник материалов Межрегиональных итоговых научных конференций студентов, 2017. С. 244–246.
5. Сечин Д.И., Тамбовцева Р.В. Влияние нейропептида на показатели умственной работоспособности спортсменов, специализирующихся в стрелковых видах спорта и служебно-прикладных единоборствах. В сб.: Студенческий спорт: состояние и перспективы развития. Сборник материалов Региональной научно-практической конференции / под ред. Н.В. Пешковой, Ж.И. Бушевой, Н.М. Ахтемзяновой, 2018. С. 54–57.
6. Соловьев В.Б. Нейропептиды: структурно-функциональная классификация // Actualscience. 2015. Т. 1. № 4 (4). С. 22–35.
7. Тамбовцева Р.В., Сечин Д.И. Влияние нейропептида на темп движений руками у спортсменов-лучников // Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. 2017. № 1. С. 118–121.
8. Торховская Т.И., Белова О.В., Зимина И.В., Крючкова А.В., Москвина С.Н., Быстрова О.В., Арион В.Я., Сергиенко В.И. Нейропептиды, цитокины и тимические пептиды как эффекторы взаимодействия тимуса и нейроэндокринной системы // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 6. С. 727–733.
9. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Москвин С.В. Транскраниальная электростимуляция и лазерофорез серотонина у спортсменов при сочетании утомления и психоэмоционального стресса // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42.
10. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Белова Е.М. Роль нейропептидов в генезе кишечных колик // Фарматека. 2019. Т. 26, № 2. С. 89–92.

References

1. Kalistratov VB, Dehkanov TG, Plotnikova OV. Otechestvennyye nejropeptidy selank i semaks v sovremennoj psihofarmakoterapii [Domestic neuropeptides selank and semax in modern psychopharmacotherapy]. V sb.: Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashhenija. Voprosy diagnostiki, lechenija, rehabilitacii. Materialy mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii, 2018. Russian.
2. Moskvina SV, Hadarcev AA. Lazernaja terapija apparatami "Matriks" i "Lazmik" [Laser therapy with "Matrix" and "Lazmic" devices]. Moscow–Tver'; 2019. Russian.
3. Muronec EM, Donskoj DN, Pleten' .P. Nejropeptidy (obzor) [Neuropeptides (review)]. V sb.: Konceptii fundamental'nyh i prikladnyh nauchnyh issledovanij. sbornik statej Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, 2018. Russian.
4. Sechin DI. Povyshenie umstvennoj rabotosposobnosti u sportsmenov, pri pomoshhi nejropeptida "Semaks 0,1%" [Improving mental performance in athletes using the neuropeptide "Semax 0.1%"]. V sb.: Studencheskaja nauka i "Molodye uchenye GCOLIFK". Sbornik materialov Mezhhregional'nyh itogovyh nauchnyh konferencij studentov; 2017. Russian.
5. Sechin DI, Tambovceva RV. Vlijanie nejropeptida na pokazateli umstvennoj rabotosposobnosti sportsmenov, specializirujushhhsja v strelkovykh vidah sporta i sluzhebno-prikladnyh edinoborstvah [The effect of neuropeptide on the mental performance of athletes specializing in shooting sports and service-applied martial arts]. V sb.: Studencheskij sport: sostojanie i perspektivy razvitija. Sbornik materialov Regional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii. Pod red. NV. Peshkovej, ZhI. Bushevoj, NM. Ahtemzjanovoj; 2018. Russian.
6. Solov'ev VB. Nejropeptidy: strukturno-funkcional'naja klassifikacija [Neuropeptides: structural and functional classification]. Actualscience. 2015;1(4):22-35. Russian.

7. Tambovceva RV, Sechin DI. Vlijanie neuropeptida na temp dvizhenij rukami u sportsmenov-luchnikov [The influence of neuropeptide on the rate of arm movements in athletes-archers]. *Sovremennye aspekty sanatorno-kurortnogo lechenija i rehabilitacii na j etapah okazaniya medicinskoj pomoshhi detskomu i vzrosloму naseleniju*. 2017;1:118-21. Russian.

8. Torhovskaja TI, Belova OV, Zimina IV, Krjuchkova AV, Moskvina SN, Bystrova OV, Arion VJa, Sergienko VI. Neuropeptidy, citokiny i timicheskie peptidy kak jeffektory vzaimodejstviya timusa i nejroendokrinnnoj sistemy [Neuropeptides, cytokines and thymic peptides as effectors of interaction between the thymus and the neuroendocrine system]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2015;70(6):727-33. Russian.

9. Fudin NA, Hadarcev AA, Moskvina SV. Transkraniial'naja jelektrostimuljacija i lazeroforez serotoninu u sportsmenov pri sochetanii utomlenija i psihojemocional'nogo stressa [Transcranial electrical stimulation and laserophoresis of serotonin in athletes with a combination of fatigue and psychoemotional stress]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2019;9(1):37-42. Russian.

10. Havkin AI, Bogdanova NM, Belova EM. Rol' neuropeptidov v geneze kishechnyh kolik [The role of neuropeptides in the genesis of intestinal colic]. *Farmateka*. 2019;26(2):89-92. Russian.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Фудин Н.А., Бадтиева В.А., Валентинов Б.Г., Купеев В.Г. Лазерофорез синтетического аналога АКТГ – неuropeптида «Семакс» в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-9.pdf> (дата обращения: 13.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-9*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Fudin NA, Badtieva VA, Valentinov BG, Kupeev VG. Lazeroforez sinteticheskogo analoga AKTG – neuropeptida «Semaks» v sporte [Laser phoresis of the synthetic analogue of ACTH – neuropeptide «Semax» in sport]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2021 [cited 2021 Dec 13];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-9

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ПАРАДИГМАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ В РЕАБИЛИТОЛОГИИ
(краткий обзор по материалам отечественных исследований)

А.А. ХАДАРТЦЕВ, Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ, Э.М. НАУМОВА, Д.В. ИВАНОВ, С.В. ТОКАРЕВА

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

Аннотация. Переход к персонализированной, ориентированной на конкретного человека медицине – обусловил рост публикаций, основанных на исследованиях в условиях достижений научно-технической революции. Дана характеристика многозначности понятий – *персонификация* и *персонализация*. *Персонализированная, персонифицированная, или индивидуализированная* медицина базируется на совокупности методов профилактики, диагностики, реабилитации и лечения патологического состояния, основанных на индивидуальных особенностях пациента, как личности, и как биологического объекта. Свойства живых систем (*complexity*) невозможно описывать в рамках *детерминистской* или *стохастической* парадигм, поскольку они являются объектами новой, *третьей парадигмы*, методы которой используются при исследованиях различных процессов в организме человека, в том числе в период реабилитации. Подчеркнута важность предсказуемости, превентивности и вовлеченности самого человека в процессы профилактики и лечения. Показана важность для персонализации разработки различных *аппаратно-программных комплексов*, регистрирующих множество показателей, объективизирующих оценку вектора состояния организма конкретно изучаемого человека. Описаны персонифицированные подходы практически ко всем направлениям клинических исследований в рамках различных специальностей. Широко внедряются современные наукоемкие технологии, в том числе терагерцовое, лазерное, сверхвысокочастотное и др. виды электромагнитных излучений, для которых разрабатываются индивидуальные рецептуры.

Ключевые слова: теория хаоса и самоорганизации систем, персонализированные подходы, аппаратно-программные комплексы, электромагнитные излучения.

PARADIGMAL JUSTIFICATION FOR PERSONALIZATION IN REHABILITATOLOGY
(a brief overview based on the materials of domestic research)

A.A. KHADARTSEV, B.G. VALENTINOV, E.M. NAUMOVA, D.V. IVANOV, S.V. TOKAREVA

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

Abstract. The transition to personalized, person-centered medicine has led to the growth of research-based publications in the context of the advances in the scientific and technological revolution. The characteristic of the polysemy of the concepts “*personification*” and “*personalization*” is given. *Personalized, personified, or individualized medicine* is based on a set of methods of prevention, diagnosis, rehabilitation and treatment of a pathological condition, based on the individual characteristics of the patient, as a person, and as a biological object. The properties of living systems (*complexity*) cannot be described within the framework of the *deterministic* or *stochastic* paradigms. Since they are objects of a new, *third paradigm*, the methods of which are used in the study of various processes in the human body, including during the rehabilitation period. The importance of predictability, prevention and involvement of the person himself in the processes of prevention and treatment is emphasized. The studies show the importance for the personalization of the development of various *hardware and software systems* that register a variety of indicators that objectify the assessment of the vector of the state of the organism of a particular person under study. They describe personalized approaches to almost all areas of clinical research within various specialties. Modern high-tech technologies are widely introduced, including terahertz, laser, microwave and other types of electromagnetic radiation, for which individual formulations are developed.

Keywords: theory of chaos and self-organization of systems, personalized approaches, hardware and software systems, electromagnetic radiation.

Издавна клиническая медицина признавала необходимость постоянной, а не разовой, оценки состояния человека с целью такой же постоянной коррекции лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. Известному терапевту XVIII века М.Я. Мудрову (1776-1831) приписывается высказывание, которое легло в основу индивидуальной, *персонализированной* медицины: «*Лечить не болезнь, а больного*». Не случайно в Указе Президента РФ №642 от 01.12.2016 «О стратегии научно-

технологического развития Российской Федерации» п. 20, «в» был декларирован «переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения»¹. Однако, организационно персонализированная медицина начала оформляться с 2004 г., когда была создана «Международная коалиция персонализированной медицины», а в 2012 г. – консорциум «Персонализированная медицина», организованы инновационные «центры превосходства» на базе наиболее оснащенных инновационными технологиями – Научно-исследовательского испытательного центра подготовки космонавтов им. Ю.А. Гагарина и Института медико-биологических проблем РАН. Были открыты кабинеты персонализированной медицины в учреждениях ФМБА [8, 54].

Существует определенное расхождение в понятиях – *персонификация* и *персонализация*. *Персонификация* (от лат. *persona* – лицо и *facere* – делать) – олицетворение, приписывание, представление неодушевленного предмета или отвлеченного понятия в человеческом образе. В психиатрии – это наделение сложных (зрительных и слуховых одновременно) галлюцинаторных образов свойствами конкретных лиц. *Персонализация* – возникает на стадии становления личности для получения абсолютного понимания социальной жизни окружающих. В результате этого человек выступает в социуме достойной и востребованной личностью. Можно также описать процесс *персонализации*, как превращение субъекта в личность, нашедшую собственную индивидуальность. По отношению к медицине, объектом познания которой является человек, зачастую оба эти понятия используются как синонимы. *Персонализированная медицина* (англ. *personalized medicine*) – также называется *персонифицированной* медициной, иногда – *прецизионной*, или *индивидуализированной* медициной. Общность всех этих дефиниций базируется на совокупности методов профилактики, диагностики и лечения патологического состояния, основанных на индивидуальных особенностях пациента, как личности, и как биологического объекта.

Только в рамках *третьей парадигмы*, основанной на *теории хаоса и самоорганизации* (ТХС) систем, возможны объективные подходы к объяснению принципов *индивидуализации* (*персонификации*), поскольку именно в ней одним из основополагающих принципов является выход за пределы 3-х сигм и учет всех, даже единичных параметров порядка. Свойства живых систем невозможно описывать в рамках 1-й (*детерминистской*) и 2-й (*стохастической*) парадигмы. Живые системы (*complexity*) – это объекты новой, *третьей парадигмы*, методы которой используются при исследованиях различных (произвольных и непроизвольных) движений, в изучении функциональной асимметрии, эмоционального статуса человека, психологии стресса и стресс-реакций, при изучении нейросетей мозга методами ЭЭГ и ЭНГ, и биоэлектрической активности мышц при организации произвольных движений. В ТХС даже единичный симптом расширяет *псевдоаттрактор*, уводя вектор состояния системы (*complexity*) в другую область фазового пространства состояний, то есть представляет уже другой, не усредненный по своим параметрам порядок организм. Таким образом, представляется возможность лечения не среднестатистического больного, а конкретного человека, что и является целью *индивидуальной, персонализированной медицины* [9, 17, 18, 20, 55].

Для *персонализированной медицины* значимой является *предсказуемость* (*predictive*) течения заболеваний, которая ярче всего проявляется при анализе *генетической информации*, обуславливающей вероятность возникновения того или иного заболевания, в том числе в эмбриональном периоде. Так, при обнаружении ДНК плода в крови матери, появляется возможность диагностики хромосомных заболеваний, а также предимплантационная диагностика, выявляющая маркеры наследственных заболеваний до имплантации в матку эмбриона при *экстракорпоральном оплодотворении* (ЭКО). Не менее важной для персонализации является *превентивность* (*precautionary*). Предотвращение заболеваний экономически более выгодно, чем их лечение. Это осуществимо подбором лечебно-профилактических технологий на основе генетических, физиологических и биохимических особенностей человека, определяемых при высокотехнологичной диагностике. При этом не исключается применение ранних хирургических вмешательств, подобных профилактической мастэктомии у женщин с высоким риском развития рака молочной железы. Не менее важной является также *партисипативность* (*participatory*), или активную вовлеченность самого человека в профилактику и лечение [7, 46, 63].

Собственно, *персонализация* (*personification*) заключается в поиске персональных биомаркеров, отвечающих за развитие заболевания, и соответствующих лекарственных средств, в том числе блокирующих те или иные установленные при диагностике рецепторы (подобно обнаруженному при раке молочной железы на поверхности клетки рецептору *HER2* – эпидермальному фактору роста человека 2-го типа, который присутствует в тканях и в норме, участвуя в регуляции деления и дифференцировки клеток). В настоящее время изучена динамика интернализации рецептора *HER2* при помощи рекомбинантных белков, в том числе рекомбинантных фототоксинов, исследована эффективность таргетного противоопухолевого токсина, специфичного к рецептору *HER2*, определено его участие в регуляции клеточной смерти, раскрыта популяция человеческих *T*-клеток – композиция для применения в лечении рака мозга,

¹ Указ Президента РФ №642 от 01.12.2016 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»

экспрессирующего *HER2*, у пациента и химерный рецептор антигена, что обеспечивает улучшенную противоопухолевую специфичность [16,24-27,40,44].

Для персонализации важна разработка различных *аппаратно-программных комплексов* (АПК), регистрирующих значительное количество измеряемых параметров, что предопределяет большую информативность расчета получаемых *псевдоаттракторов* и будет способствовать объективности оценки вектора состояния организма конкретно изучаемого человека. Так, АПК «Система интегрального мониторинга «Симона 111» дала возможность реализовать индивидуализированную диагностику состояния гемодинамики. Этот АПК представляет собой диагностический комплекс, предназначенный для неинвазивного измерения различных физиологических показателей центральной и периферической гемодинамики, транспорта и потребления кислорода, функции дыхания, температуры тела, функциональной активности мозга, активности вегетативной нервной системы и метаболизма. Основными элементами конструкции являются компьютер и электронно-измерительный блок с 9-ю измерительными каналами (линиями мониторинга): реокардиография, электрокардиография, фотоплетизмография и пульсоксиметрия, тонометрия неинвазивная, термометрия, электроэнцефалография, газовый модуль (CO_2+O_2), модуль механики дыхания, метаболография. Мониторинг ведется по 120 показателям и их трендам с использованием 17 осциллограмм и номограмм. Этот АПК с оригинальной конструкцией и компьютерной программой позволяет одновременно проводить диагностику 3-х жизненно важных систем: сердечно-сосудистой, системы внешнего дыхания и нервной системы (центральной и вегетативной), функционирование которых определяет общий уровень здоровья человека и продолжительность жизни, обеспечивая системный подход к диагностике всего организма, как единого биологического субъекта. С помощью АПК «Симона 111» ведутся многочисленные исследования при профессиональных рисках, у спортсменов, при проведении различных реабилитационно-восстановительных мероприятий [3, 47-51, 56]. Особое значение имеет использование этого АПК при диагностике стресса и контроле за эффективностью коррекции, в т.ч. при помощи физиотерапевтических воздействий [21, 51, 59].

Принципы персонализированной медицины широко используются в семейной медицине, медицине критических состояний, наркологии, в гинекологии, в профессиональном медицинском образовании, в педиатрической практике, в послеоперационной реабилитации, в медицине труда [10-12, 15, 29, 31, 34, 45, 57, 60]. Ведутся исследования по персонализированным подходам к питанию человека с учетом возможностей, рисков и ограничений [58, 61].

Современные наукоемкие технологии быстрыми темпами внедряются в медицину. Так, *терагерцовый* (ТГц) отклик от биологических тканей может стать базисом для инновационной диагностики и лечения в персонализированной медицине [5]. Продолжаются исследования эффективности *лазерного*, *сверхвысокочастотного* (СВЧ) и *крайневысокочастотного* (КВЧ) диапазонов электромагнитных излучений с разработкой индивидуализированных рецептур отпуска процедур в гинекологии, пульмонологии, стоматологии, неврологии, педиатрии, в онкологии, при лечении *COVID-19*, при проведении лазерофореза биологически активных веществ [4, 23, 28, 32, 33, 37, 38, 64]. Разрабатываются технологии получения и применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, изучаются вопросы биоэтики, параметричности, как обязательного принципа индивидуализированных технологий [1, 13, 22, 53].

Определены возможности персонализированной цифровой медицины, используется 3D-моделирование и аддитивные технологии, микрофлюидный сенсор потока для лабораторий на чипе, сенсорные технологии молекулярной диагностики, что обуславливает реальные возможности выполнения задач, стоящих перед персонализированной медициной [2, 6, 30, 35, 41, 62, 65].

Намечается перспективная роль персонализированной цифровой медицины в развитии медицинской реабилитации – при совершенствовании хронодиагностики и биоуправляемой хронофизиотерапии, использовании генотипирования, создании банка первичных культур раковых клеток для фармскрининга, биопластических материалов [14, 19, 36, 39, 42, 43, 52].

Заключение. Представляется целесообразным использовать имеющуюся информацию для развития реабилитологии в повседневной организационной и лечебно-профилактической деятельности, разрабатывая технологии, доступные для повсеместного использования в конкретно сложившихся условиях.

Литература

1. Абаева В.А., Абдуллаев Р.М., Агаева М.В., Кантемирова Л.А., Марзаев Г.В., Макиева Р.И., Темирова Я.Э., Хинчагова О.А. Технологии получения и перспективы применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток в персонализированной (персонализированной) медицине // Молодой ученый. 2020. № 50 (340). С. 373–374.
2. Абрамчук С., Ахметова А., Кордюкова Л., Синицына О., Яминский Д., Яминский И. Сенсорные технологии молекулярной диагностики для персонализированной медицины // Наноиндустрия. 2015. № 6 (60). С. 64–69.

3. Антонов А.А., Токарев А.Р. Системный аппаратный мониторинг с помощью программно-аппаратного комплекса при стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №1. С. 78–79. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79.
4. Ахмадуллина Э.М., Бодрова Р.А., Павлова А.А. Мультидисциплинарный подход в реабилитации детей с тяжелой черепно-мозговой травмой // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №5. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-5.pdf> (дата обращения 21.09.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-5.
5. Баграев Н.Т., Клячкин Л.Е., Маляренко А.М., Таранец К.Б. Терагерцевый отклик от биоткани как основа диагностики и лечения в персонифицированной медицине // Журнал технической физики. 2020. Т. 90, № 9. С. 1502–1505.
6. Богомолов А.И., Неужин В.П., Пащенко А.Ф. Системы персонифицированной цифровой медицины // Датчики и системы. 2020. № 1 (243). С. 57–64.
7. Бородин П.Е., Бородин Е.А., Войцеховский В.В. От молекулярной биологии к молекулярной и персонифицированной медицине - медицине XXI века // Амурский медицинский журнал. 2017. № 1 (17). С. 69–73.
8. Боханова Е.Г., Янковская Г.В., Бурдакова Э.И. Работа кабинетов персонифицированной медицины в филиалах ФГБУЗ ЮОМЦ ФМБА России. В сборнике: Персонифицированная медицина - выбор будущего. Сборник тезисов Научно-практической конференции, 2017. С. 3–4.
9. Буданов В.Г., Еськов В.М. Постнеклассика и третья парадигма естествознания. // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2019. № 1. С. 53–61
10. Вешнева С.А., Кондратьева В.А., Пугачев А.В. Персонифицированная медицина в наркологии. В сборнике: Персонифицированная медицина - выбор будущего. Сборник тезисов Научно-практической конференции, 2017. С. 5–6.
11. Витковская И.И., Колтунов И.И. Возможности персонифицированной медицины и мультидисциплинарного подхода в педиатрической практике // Московская медицина. 2016. № 5 (13). С. 46–49.
12. Вознесенский Н.К., Малютин Н.Н., Петров В.А. Современные подходы к профилактике производственно-обусловленных заболеваний на основе персонифицированной медицины. В сборнике: Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием в 2-х томах / Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой, 2016. С. 41–45.
13. Габриелян А.О., Ягунов П.Р. Персонифицированный подход: медицина и биоэтика. В сборнике: Этические и правовые вызовы пандемии COVID-19. Сборник материалов научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной празднованию Международного дня Биоэтики, 2020. С. 15–16.
14. Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С., Меньшутина Н.В., Ловская Д.Д. Персонифицированный биопластический материал на основе растворимой децеллюляризованной формы внеклеточного матрикса для регенеративной медицины. В книге: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного форума, 2018. С. 288–291.
15. Гуменюк С.Е., Сидельников А.Ю. Современная персонифицированная медицина и реализация межпредметных связей в профессиональном медицинском образовании // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4-1. С. 104–105.
16. Дакс А.А., Федорова О.А., Шувалов О.Ю., Парфеньев С.Е., Барлев Н.А. Участие тирозинкиназного рецептора ERBB2/HER2 в регуляции клеточной смерти // Биохимия. 2020. Т. 85, № 10. С. 1500–1512.
17. Еськов В.В., Филатов М.А., Филатова Д.Ю., Прасолова А.А. Границы детерминизма и стохастичности в изучении биосистем – complexity // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. №1. С. 83–91
18. Еськов В.М., Хадарцев А.А., Филатова О.Е., Филатов М.А. Живые системы (complexity) с позиций теории хаоса – самоорганизации // Вестник новых медицинских технологий. 2015. №3. С. 25–32
19. Загускин С.Л. Хронодиагностика и биоуправляемая хронофизיותרпия в персонифицированной профилактической медицине. В книге: Хронобиология и хрономедицина. Под редакцией С.М. Чибисова, С.И. Рапопорта, М.Л. Благодарова. Москва, 2018. С. 297–322.
20. Зинченко Ю.П., Хадарцев А.А., Филатова О.Е. Введение в биофизику гомеостатических систем (complexity) // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2016. № 3. С. 6–15. DOI: 10.12737/22107.
21. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Клеточные технологии и транскраниальная электростимуляция в спорте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-24. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf> (дата обращения 14.12.2017).
22. Иванова Л.Г., Татаринцева Р.Я., Татаринцева Г.Ю. Параметричность как обязательный принцип технологий персонифицированной медицины // Вестник последипломного медицинского образования. 2019. № 4. С. 62–63.

23. Каратай Р.С., Москвин С.В. Применение КВЧ-лазерной терапии в реабилитации спасателей МЧС РФ с хроническим бронхитом в условиях специализированного центра // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №2. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-11.pdf> (дата обращения 05.05.2016). DOI: 10.12737/19741.

24. Кузичкина Е., Шилова О., Деев С.М., Петров Р.В. Использование рекомбинантных фототоксинов 4D5SCFV–MINISOG и DARPIN–MINISOG для изучения динамики интернализации рецептора HER2 // Доклады Академии наук. 2018. Т. 482, № 2. С. 220–223.

25. Кузичкина Е.О., Шилова О.Н., Деев С.М. Изучение динамики интернализации рецептора HER2 при помощи рекомбинантных белков 4D5SCFVMINISOG и DARPIN-MINISOG. В книге: Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии. Сборник тезисов XXX зимней молодежной научной школы, 2018. С. 86.

26. Кузичкина Е.О., Шилова О.Н., Деев С.М. Механизм тушения флуоресценции белковых фотосенсибилизаторов на основе MINISOG в процессе интернализации рецептора HER2 // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2018. Т. 10, № 4 (39). С. 87–94.

27. Кутова О.М., Соколова Е.А., Гурьев Е.Л., Деев С.М., Балалаева И.В. Анализ эффективности таргетного противоопухолевого токсина на основе экзотоксина а и дарпина, специфичного к рецептору HER2. В книге: Биосистемы: организация, поведение, управление. Тезисы докладов 71-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых, 2018. С. 126.

28. Куянцева Л.В., Турова Е.А., Трунина И.И., Петрова М.С., Ломага И.А. Методы аппаратной физиотерапии в медицинской реабилитации детей с первичной артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 4 (98). С. 55–61.

29. Масленникова О.М., Самойлов А.С. Основы персонифицированной медицины в практике клинициста. Москва, 2015. 126 с.

30. Машкова К.В., Варлен М.В., Широков А.Ю. Саморегулирование геномных исследований и перспективы персонифицированной медицины // Lex russica (Русский закон). 2020. № 8 (165). С. 54–61.

31. Машпанина Т.П. Роль медицинской сестры в семейной медицине, как одном из направлений развития персонифицированной медицины. В сборнике: Персонифицированная медицина - выбор будущего. Сборник тезисов Научно-практической конференции, 2017. С. 13–15.

32. Мороз А.С., Копылова С.В. Активность супероксиддисмутазы при экспериментальном воспалении эндометрия и КВЧ - лазерной терапии. В сборнике: Наука и образование в XXI веке: теория, методология, практика. Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции, 2019. С. 13–16.

33. Москвин С.В., Мазуркевич Е.А. Лазерная терапия больных подошвенным (плантарным) фасциитом (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 8-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/8-1.pdf> (дата обращения 07.07.2017). DOI: 10.12737/article_596c5d6e81b103.69107662

34. Насонкин О.С. Персонифицированная медицина как актуальное направление медицины критических состояний. В книге: Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в российской федерации. сборник тезисов. 2018. С. 151-152.

35. Николаенко А.Н., Хобта Р.В., Иванов В.В., Меркулов В.Н., Сапожников В.А. 3D - моделирование и аддитивные технологии в персонифицированной медицине. В книге: Новые технологии в онкологии. Сборник материалов ежегодной научно-практической конференции, 2017. С. 116–117.

36. Персонифицированная медицина - выбор будущего. Сборник тезисов Научно-практической конференции, 2017.

37. Плеханова Е.С., Чернигина И.А., Чернов В.В., Щербатюк Т.Г. Биологические эффекты низкоинтенсивного светодиодного излучения различных длин волн при онкогенезе, изученные in vitro // Журнал МедиАль. 2017. № 1 (19). С. 345–346.

38. Поважная Е.С., Зубенко И.В., Пеклун И.В., Томачинская Л.П., Терещенко И.В. Дифференцированное применение КВЧ-терапии и лазеротерапии в лечении больных с пояснично-крестцовой радикулопатией. В сборнике: Современные технологии и оборудование для медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения и спортивной медицины. Материалы IV Международного конгресса VITA RENAV WEEK, посвященного 50-летию УралГУФК, 2020. С. 144–149.

39. Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В. Использование инновационных подходов персонифицированной медицины и генотипирования в медицинской реабилитации // Курортная медицина. 2016. № 2. С. 119–121.

40. Прайсмен Сол Дж., Формэн Стивен Дж., Браун Кристин Е. Химерные рецепторы антигена, нацеленные на HER2. Патент на изобретение 2753695 С2, 19.08.2021. Заявка № 2018118817 от 04.11.2016.

41. Рыжков В.В., Зверев А.В., Андроник М., Ечеистов В.В., Исабаева Ж., Сорокина О.С., Константинова Т., Лотков Е.С., Рыжиков И.А., Родионов И.А. Интегрированный микрофлюидный сенсор потока

для лабораторий на чипе и устройств персонифицированной медицины // Биотехнология. 2020. Т. 36, № 4. С. 112–120.

42. Рысцов Г.К., Шибаев А.Н., Павлова Ю.В., Сорокин К.С., Кешелова В.Б., Михайленко Д.С., Кешишев Н.Г., Земскова М.Ю. Создание банка первичных культур раковых клеток человека для фарм-скрининга и персонифицированной медицины. В книге: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного форума, 2018. С. 427–430.

43. Савельева О.Н. Возможности развития персонифицированной медицины // Международный академический вестник. 2016. № 4 (16). С. 36–37.

44. Симонова В.С., Кутова О.М., Соколова Е.А., Балалаева И.В. Исследование цитотоксичности противоопухолевых агентов на трехмерной культуре клеток аденокарциномы яичника человека с гиперэкспрессией рецептора HER2. В книге: Биосистемы: организация, поведение, управление. Тезисы докладов 73-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых. Нижний Новгород, 2020. 193 с.

45. Соколов Д.А., Любошевский П.А., Ганерт А.Н. Фармакогенетические технологии персонифицированной медицины: оптимизация применения трамадола у гинекологических больных. В книге: Современные проблемы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии. Юбилейная научно-образовательная конференция: тезисы конференции, 2017. С. 58–59.

46. Тайц Б.М. Практическая предиктивно-превентивная персонифицированная партисипативная медицина. "10П МЕДИЦИНА". В сборнике: Национальные демографические приоритеты: новые подходы, тенденции. Сер. "Демография. Социология. Экономика" / Под редакцией Рязанцева С.В., Ростовской Т.К. Москва, 2019. С. 145–149.

47. Токарев А.Р. Аппаратный мониторинг состояния здоровья рабочих и персонифицированная медицина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 2-21. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-21.pdf> (дата обращения 17.03.2017). DOI: 12737/25231.

48. Токарев А.Р. Возможности аппаратно-программного метода выявления психосоматических расстройств у инженерно-технических работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №4. Публикация 1-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-5.pdf> (дата обращения 03.07.2018)

49. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение 2742161 С1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020

50. Токарев А.Р., Федоров С.С., Токарева С.В., Наумов А.В., Харитонов Д.В. Возможности современных отечественных интерактивных аппаратно-программных медицинских комплексов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №4. С. 316–327. DOI: 10.12737/23881

51. Токарев А.Р., Хадарцев А.А. Аппаратно-программный метод выявления профессионального стресса и возможность его коррекции методом транскраниальной электростимуляции (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-26. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf> (дата обращения 15.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.

52. Труханов А.И., Скакун С.Г., Гречко А.В. Современная роль персонифицированной цифровой медицины в развитии медицинской реабилитации // Вестник восстановительной медицины. 2018. № 1 (83). С. 2–13.

53. Уфимцева Е.Г., Еремеева Н.И., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. Новые клеточные технологии в исследовании туберкулеза легких человека: разработка и использование в фундаментальной и персонифицированной медицине. В книге: Биотехнология - медицине будущего. Материалы всероссийской мультikonференции с международным участием, 2019. С. 229.

54. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация Программ Персонифицированной Адаптационной Медицины // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69, №5-6. С. 124–128.

55. Филатова О.Е., Хадарцева К.А., Еськов В.В. Два типа подходов в развитии персонифицированной медицины // Сложность. Разум. Постнеклассика. 2015. № 1. С. 81–88.

56. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Профессиональный стресс (механизмы развития, диагностика и коррекция проявлений). Тула, 2020.

57. Хадарцева К.А., Хромушин В.А., Трошкин М.М., Улезько В.А., Панышина М.А. Некоторые медицинские технологии для персонифицированной медицины в акушерско-гинекологической практике (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 1-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-12.pdf> (дата обращения 19.12.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16572.

58. Хорошилов И.Е. Персонифицированное клиническое питание в современной медицине // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № S5. С. 125–126.

59. Хромушин В.А., Гладких П.Г., Купеев В.Г. Транскраниальная электростимуляция и аминалон в лечении психоэмоционального стресса у научных работников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 2-22. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf> (дата обращения 06.12.2017). DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556.58821996.

60. Худоев Э.С. Персонализированное применение технологий восстановительной медицины в послеоперационной реабилитации маммологических больных: автореф. дисс. ... к.м.н. Пятигор. гос. науч.-исслед. ин-т курортологии ФМБА. Пятигорск, 2014.

61. Цикунова Ю.С., Лялюкова Е.А. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: взгляд с позиций персонализированной медицины // Лечащий врач. 2017. № 2. С. 20.

62. Шевченко О.П., Стаханова Е.А. Мультимаркерный (мультиплексный) анализ - инструмент персонализированной медицины // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, № 2. С. 90–92.

63. Ширипей В.Н. Персонализированная медицина - это медицина будущего. В сборнике: Экосистемы Центральной Азии: исследование, сохранение, рациональное использование. Материалы XV Убсунурского международного симпозиума / Под редакцией Ч.Н. Самбыла. Красноярск, 2020. С. 430–432.

64. Широков В.Ю., Жданова О.Ю. Влияние КВЧ и лазерного излучения на экспрессию селективных эндотелия при воспалительных заболеваниях пародонта // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. № 2-2. С. 93–95.

65. Roggenbuck D. Analysis of modulated cytostatic drug resistance by automated γ h2ax analysis // Research'n Practical Medicine Journal. 2015. Vol. 2, № S1. С. 61.

References

1. Abaeva VA, Abdullaev RM, Agaeva MV, Kantemirova LA, Marzaev GV, Makieva RI, Temirova JJe, Hinchagova OA. Tehnologii poluchenija i perspektivy primenenija inducirovannyh pljuripotentnyh stvolovyh kletok v personificirovannoj (personalizirovannoj) medicine [Technologies for obtaining and prospects for the use of induced pluripotent stem cells in personalized (personalized) medicine]. Molodoj uchenyj. 2020;50 (340):373-4. Russian.

2. Abramchuk S, Ahmetova A, Kordjukova L, Sinicyna O, Jaminskij D, Jaminskij I. Sensornye tehnologii molekularnoj diagnostiki dlja personificirovannoj mediciny [Sensory technologies of molecular diagnostics for personalized medicine]. Nanoindustrija. 2015;6 (60):64-9. Russian.

3. Antonov AA, Tokarev AR. Sistemnyj apparatnyj monitoring s pomoshh'ju programmno-apparatnogo kompleksa pri stresse (kratkoe soobshhenie) [System hardware monitoring using a software and hardware complex under stress (brief message)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2021;1:78-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79. Russian.

4. Ahmadullina JeM, Bodrova RA, Pavlova AA. Mul'tidisciplinarnyj podhod v reabilitacii detej s tjazhelej cherepno-mozgovoju travmoju [Multidisciplinary approach in rehabilitation of children with severe traumatic brain injury]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2021 [cited by 2021 Sep 21];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-5.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-5.

5. Bagraev NT, Kljachkin LE, Maljarenko AM, Taranec KB. Teragercevyj otklik ot biotkani kak osnova diagnostiki i lechenija v personificirovannoj medicine [Terahertz response from biological tissue as a basis for diagnosis and treatment in personalized medicine]. Zhurnal tehnicheckoj fiziki. 2020;90(9):1502-5. Russian.

6. Bogomolov AI, Nevezhin VP, Pashhenko AF. Sistemy personificirovannoj cifrovoj mediciny [Systems of personalized digital medicine]. Datchiki i sistemy. 2020;1 (243):57-64. Russian.

7. Borodin PE, Borodin EA, Vojcehovskij VV. Ot molekularnoj biologii k molekularnoj i personificirovannoj medicine - medicine XXI veka [From molecular biology to molecular and personalized medicine - medicine of the XXI century]. Amurskij medicinskij zhurnal. 2017;1 (17):69-73. Russian.

8. Bohanova EG, Jankovskaja GV, Burdakova JeI. Rabota kabinetov personificirovannoj mediciny v filialah FGBUZ JuOMC FMBA Rossii [The work of personalized medicine cabinets in the branches of the Federal State Medical University of the UOMC FMBA of Russia]. V sbornike: Personificirovannaja medicina - vybor budushhego. Sbornik tezisov Nauchno-prakticheskoy konferencii; 2017. Russian.

9. Budanov VG, Es'kov VM. Postneklassika i tret'ja paradigma estestvoznanija [Postnonclassics and the third paradigm of natural science]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2019;1:53-61 Russian.

10. Veshneva SA, Kondrat'eva VA, Pugachev AV. Personificirovannaja medicina v narkologii [Personalized medicine in narcology. In the collection: Personalized medicine - the choice of the future]. V sbornike: Personificirovannaja medicina - vybor budushhego. Sbornik tezisov Nauchno-prakticheskoy konferencii; 2017. Russian.

11. Vitkovskaja II, Koltunov II. Vozmozhnosti personificirovannoj mediciny i mul'tidisciplinarnogo podhoda v pediatricheskoj praktike [Possibilities of personalized medicine and multidisciplinary approach in pediatric practice]. *Moskovskaja medicina*. 2016;5 (13):46-9. Russian.

12. Voznesenskij NK, Maljutina NN, Petrov VA. Sovremennye podhody k profilaktike proizvodstvenno-obuslovlennyh zabolevanij na osnove personificirovannoj mediciny [Modern approaches to the prevention of production-related diseases based on personalized medicine. In the collection: Actual problems of safety and analysis of public health risk under the influence of environmental factors]. V sbornike: Aktual'nye problemy bezopasnosti i analiza riska zdorov'ju naselenija pri vozdejstvii faktorov sredy obitanija. Materialy VII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem v 2-h tomah. Pod redakciej AJu. Popovoj, NV. Zajcevoj; 2016. Russian.

13. Gabrieljan AO, Jagupov PR. Personificirovannyj podhod: medicina i biojetika [Personalized approach: medicine and bioethics]. V sbornike: Jeticheskie i pravovye vyzovy pandemii COVID-19. Sbornik materialov nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvjashhennoj prazdnovaniju Mezhdunarodnogo dnja Biojetiki; 2020. Russian.

14. Gil'mutdinova IR, Eremin PS, Men'shutina NV, Lovskaja DD. Personificirovannyj bioplasticheskiy material na osnove rastvorimoj decelljuljarizovannoj formy vnekletocnogo matriksa dlja regenerativnoj mediciny [Personalized bioplastic material based on a soluble decellularized form of extracellular matrix for regenerative medicine]. V knige: Biotehnologija: sostojanie i perspektivy razvitija. Materialy mezhdunarodnogo foruma; 2018. Russian.

15. Gumenjuk SE, Sidel'nikov AJu. Sovremennaja personificirovannaja medicina i realizacija mezhpredmetnyh svyazej v professional'nom medicinskom obrazovanii [Modern personalized medicine and the implementation of interdisciplinary connections in professional medical education]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2016;4-1:104-5. Russian.

16. Daks AA, Fedorova OA, Shuvalov OJu, Parfen'ev SE, Barlev NA. Uchastie tirozinki-naznogo receptora ERBB2/HER2 v reguljacii kletocnoj smerti [Participation of the tyrosine receptor ERBB2/HER2 in the regulation of cell death]. *Biohimija*. 2020;85(10):1500-12. Russian.

17. Es'kov VV, Filatov MA, Filatova DJu, Prasolova AA. Granicy determinizma i stohastiki v izuchenii biosistem – complexity [Boundaries of determinism and stochastics in the study of biosystems - complexity]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2016;1:83-91. Russian.

18. Es'kov VM, Hadarcev AA, Filatova OE, Filatov MA. Zhivye sistemy (complexity) s pozicij teorii haosa – samoorganizacii [Living systems (complexity) from the standpoint of the theory of chaos - self-organization]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2015;3:25-32. Russian.

19. Zaguskin SL. Hronodiagnostika i bioupravljaemaja hronofizioterapija v personificirovannoj profilakticheskoj medicine [Chronodiagnosics and bio-controlled chronophysiotherapy in personalized preventive medicine]. V knige: Hronobiologija i hronomedicina. Pod redakciej SM Chibisova, SI Rapoporta, ML Blagonravova. Moscow; 2018. Russian.

20. Zinchenko JuP, Hadarcev AA, Filatova OE. Vvedenie v biofiziku gomeostaticeskikh sistem (complexity) [Introduction to biophysics of homeostatic systems (complexity)]. *Slozhnost'. Razum. Postneklassika*. 2016;3:6-15. DOI: 10.12737/22107. Russian.

21. Ivanov DV, Hadarcev AA, Fudin NA. Kletocnye tehnologii i transkraniálnaja jelektrostimuljacija v sporte [Cellular technologies and transcranial electrical stimulation in sports]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 14];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-24.pdf>.

22. Ivanova LG, Tatarinceva RJa, Tatarinceva GJu. Parametrichnost' kak objazatel'nyj prin-cip tehnologij personificirovannoj mediciny [Parametricity as a mandatory principle of personalized medicine technologies]. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovanija*. 2019;4:62-3. Russian.

23. Karataj RC, Moskvín CV. Primenenie KVCh-lazernoj terapii v rehabilitacii spasatelej MChS RT s hronicheskim bronhitom v uslovijah specializirovannogo centra [The use of EHF laser therapy in the rehabilitation of rescuers of the Ministry of Emergency Situations of the Republic of Tatarstan with chronic bronchitis in the conditions of a specialized center]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2016 [cited 2016 May 05];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-2/2-11.pdf>. DOI: 10.12737/19741.

24. Kuzichkina E, Shilova O, Deev SM, Petrov RV. Ispol'zovanie rekombinantnyh fototoksinov 4D5SCFV–MINISOG i DARPIN–MINISOG dlja izuchenija dinamiki internalizacii receptora HER2 [Use of recombinant phototoxins 4D5SCFV-MINISOG and DARPIN-MINISOG to study the dynamics of internalization of the HER2 receptor]. *Doklady Akademii nauk*. 2018;482(2):220-3. Russian.

25. Kuzichkina EO, Shilova ON, Deev SM. Izuchenie dinamiki internalizacii receptora HER2 pri pomoshhi rekombinantnyh belkov 4D5SCFVMINISOG i DARPIN-MINISOG [Studying the dynamics of internalization of the HER2 receptor using recombinant proteins 4D5SCFVMINISOG and DARPIN-MINISOG]. V

knige: Perspektivnyye napravlenija fiziko-himicheskoj biologii i biotekhnologii. Sbornik tezisov XXX zimnej molodezhnoj nauchnoj shkoly; 2018. Russian.

26. Kuzichkina EO, Shilova ON, Deev SM. Mehanizm tushenija fluorescencii belkovykh fotosensibilizatorov na osnove MINISOG v processe internalizacii receptora HER2 [The mechanism of quenching the fluorescence of protein photosensitizers based on MINISOG in the process of internalization of the HER2 receptor]. Acta Naturae (russkojazychnaja versija). 2018;10(39):87-94. Russian.

27. Kutova OM, Sokolova EA, Gur'ev EL, Deev SM, Balalaeva IV. Analiz jeffektivnosti targetnogo protivopuholevogo toksina na osnove jekzotoksina a i darpina, specifichnogo k receptoru HER2. V knige: Biosistemy: organizacija, povedenie, upravlenie [Efficiency analysis of targeted antitumor toxin based on exotoxin A and darpin specific to the HER2 receptor]. Tezisy dokladov 71-j Vserossijskoj s mezhdunarodnym uchastiem shkoly-konferencii molodyh uchenyh; 2018. Russian.

28. Kujanceva LV, Turova EA, Trunina II, Petrova MS, Lomaga IA. Metody apparatnoj fizioterapii v medicinskoj rehabilitacii detej s pervichnoj arterial'noj gipertenziej [Methods of hardware physiotherapy in medical rehabilitation of children with primary arterial hypertension]. Vestnik vosstanovitel'noj mediciny. 2020;4(98):55-61. Russian.

29. Maslennikova OM, Samojlov AS. Osnovy personificirovannoj mediciny v praktike klinicista [Fundamentals of personalized medicine in the practice of a clinician]. Moscow; 2015. Russian.

30. Mashkova KV, Varlen MV, Shirokov AJu. Samoregulirovanie genomnyh issledovanij i perspektivy personificirovannoj mediciny [Self-regulation of genomic research and prospects of personalized medicine]. Lex russica (Russkij zakon). 2020;8 (165):54-61. Russian.

31. Mashpanina TP. Rol' medicinskoj sestry v semejnoy medicine, kak odnom iz napravlenij razvitiya personificirovannoj mediciny [The role of a nurse in family medicine as one of the directions of development of personalized medicine]. V sbornike: Personificirovannaja medicina - vybor budushhego. Sbornik tezisov Nauchno-prakticheskoj konferencii; 2017. Russian.

32. Moroz AS, Kopylova SV. Aktivnost' superoksiddismutazy pri jeksperimental'nom vospalenii jendometrija i KVCh - lazernoj terapii [Activity of superoxide dismutase in experimental endometrial inflammation and EHF laser therapy]. V sbornike: Nauka i obrazovanie v XXI veke: teorija, metodologija, praktika. Sbornik statej po materialam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii; 2019. Russian.

33. Moskvina SV, Mazurkevich EA. Lazernaja terapija bol'nyh podoshvennyh (plantarnym) fasciitom (obzor literatury) [Laser therapy of patients with plantar fasciitis (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 July 07];3 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/8-1.pdf>. DOI: 10.12737/article_596c5d6e81b103.69107662.

34. Nasonkin OS. Personificirovannaja medicina kak aktual'noe napravlenie mediciny kriticheskih sostojanij [Personalized medicine as an actual direction of critical condition medicine]. V knige: Aktual'nye voprosy sovershenstvovaniya anesteziologo-reanimacionnoj pomoshhi v rossijskoj federacii. sbornik tezisov; 2018. Russian.

35. Nikolaenko AN, Hobta RV, Ivanov VV, Merkulov VN, Sapozhnikov VA. 3D - modelirovanie i additivnyye tehnologii v personificirovannoj medicine [3D modeling and additive technologies in personalized medicine. In the book: New technologies in oncology]. V knige: Novye tehnologii v onkologii. Sbornik materialov ezhegodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii; 2017. Russian.

36. Personificirovannaja medicina - vybor budushhego [Personalized medicine - the choice of the future]. Sbornik tezisov Nauchno-prakticheskoj konferencii; 2017. Russian.

37. Plehanova ES, Chernigina IA, Chernov VV, Shherbatjuk TG. Biologicheskie jeffekty nizkointensivnogo svetodiodnogo izluchenija razlichnyh dlin voln pri onkogeneze, izuchennye in vitro [Biological effects of low-intensity LED radiation of various wavelengths during oncogenesis, studied in vitro]. Zhurnal MediAI'. 2017;1 (19):345-6. Russian.

38. Povazhnaja ES, Zubenko IV, Peklun IV, Tomachinskaja LP, Tereshhenko IV. Differencirovannoe primenenie KVCh-terapii i lazeroterapii v lechenii bol'nyh s pojasnichno- krestcovoju radikulopatiej [Differentiated use of EHF therapy and laser therapy in the treatment of patients with lumbosacral radiculopathy]. V sbornike: Sovremennye tehnologii i oborudovanie dlja medicinskoj rehabilitacii, sanatorno-kurortnogo lechenija i sportivnoj mediciny. Materialy IV Mezhdunarodnogo kongressa VITA REHAB WEEK, posvjashhennogo 50-letiju UralGUFK; 2020. Russian.

39. Ponomareva NJ, Mit'kovskij VG, Jampol'skaja EN, Kochetkov AV. Ispol'zovanie innovacionnyh podhodov personificirovannoj mediciny i genotipirovanija v medicinskoj rehabilitacii [The use of innovative approaches of personalized medicine and genotyping in medical rehabilitation]. Kurortnaja medicina. 2016;2:119-21. Russian.

40. Prajsmen Sol Dzh, Formjen Stiven Dzh, Braun Kristin E. Himernye receptory antigena, naceleenyje na HER2 [Chimeric antigen receptors targeting HER2]. Russian Federation Patent na izobretenie 2753695 C2, 19.08.2021. Zajavka № 2018118817 ot 04.11.2016. Russian.

41. Ryzhkov VV, Zverev AV, Andronik M, Echeistov VV, Isabaeva Zh, Sorokina OS, Konstantinova T, Lotkov ES, Ryzhikov IA, Rodionov IA. Integrirovannyj mikrofluidnyj sensor potoka dlja laboratorij na chipe i ustrojstv personalizirovannoj mediciny [Integrated microfluidic flow sensor for laboratories on a chip and devices of personalized medicine]. *Biotehnologija*. 2020;36(4):112-20. Russian.

42. Ryscov GK, Shibaev AN, Pavlova JuV, Sorokin KS, Keshelava VB, Mihajlenko DS, Keshishev NG, Zemszkova MJu. Sozdanie banka pervichnyh kul'tur rakovyh kletok cheloveka dlja farmskrininga i personalizirovannoj mediciny [Creation of a bank of primary cultures of human cancer cells for pharmaceutical screening and personalized medicine]. V knige: *Biotehnologija: sostojanie i perspektivy razvitiya*. Materialy mezhdunarodnogo foruma; 2018. Russian.

43. Savel'eva ON. Vozmozhnosti razvitiya personalizirovannoj mediciny [Opportunities for the development of personalized medicine]. *Mezhdunarodnyj akademicheskij vestnik*. 2016;4 (16):36-7. Russian.

44. Simonova VS, Kutova OM, Sokolova EA, Balalaeva IV. Issledovanie citotoksichnosti protivopuholevyh agentov na trehmernoj kul'ture kletok adenokarcinomy jaichnika cheloveka s giperjekspressiej receptora HER2 [Study of cytotoxicity of antitumor agents on a three-dimensional culture of human ovarian adenocarcinoma cells with HER2 receptor overexpression]. V knige: *Biosistemy: organizacija, povedenie, upravlenie*. Tezisy dokladov 73-j Vserossijskoj s mezhdunarodnym uchastiem shkoly-konferencii molodyh uchenyh. Nizhnij Novgorod; 2020. Russian.

45. Sokolov DA, Ljuboshevskij PA, Ganert AN. Farmakogeneticheskie tehnologii personalizirovannoj mediciny: optimizacija primenenija tramadola u ginekologicheskikh bol'nyh [Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of tramadol use in gynecological patients]. V knige: *Sovremennye problemy i innovacionnye tehnologii v anesteziologii i reanimatologii*. Jubilejnaja nauchno-obrazovatel'naja konferencija: tezisy konferencii; 2017. Russian.

46. Tajc BM. Prakticheskaja prediktivno-preventivnaja personalizirovannaja partisipativnaja medicina. "10P MEDICINA" [Practical predictive-preventive personalized participatory medicine. "10P MEDICINE"]. V sbornike: *Nacional'nye demograficheskie priority: novye podhody, tendencii*. Ser. "Demografija. Sociologija. Jekonomika". Pod redakciej Rjazanceva SV, Rostovskoj TK. Moscow; 2019. Russian.

47. Tokarev AR. Apparatnyj monitoring sostojanija zdorov'ja rabochih i personalizirovannaja medicina [Hardware monitoring of workers' health and personalized medicine]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 March 17];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/2-21.pdf>. DOI: 12737/25231.

48. Tokarev AR. Vozmozhnosti apparatno-programmnogo metoda vyjavlenija psihosomaticeskikh rasstrojstv u inzhenerno-tehnicheskikh rabotnikov [Possibilities of a hardware-software method for detecting psychosomatic disorders in engineering and technical workers]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2018 [cited 2018 July 03];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-4/1-5.pdf>

49. Tokarev AR, Antonov AA, Hadarcev AA. Sposob diagnostiki stressoustojchivosti [A method for diagnosing stress resistance]. Russian Federation Patent na izobretenie 2742161 C1, 02.02.2021. Zajavka № 2020116266 ot 24.04.2020. Russian.

50. Tokarev AR, Fedorov SS, Tokareva SV, Naumov AV, Haritonov DV. Vozmozhnosti sovremennyh otechestvennyh interaktivnyh apparatno-programmnyh medicinskih kompleksov (obzor literatury) [Possibilities of modern domestic interactive hardware and software medical complexes (literature review)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2016;4:316-27. DOI: 10.12737/23881. Russian.

51. Tokarev AR, Hadarcev AA. Apparatno-programmnyj metod vyjavlenija professional'nogo stressa i vozmozhnost' ego korrekcii metodom transkranal'noj jelektrostimuljacji (kratkoe soobshhenie) [Hardware-software method for detecting occupational stress and the possibility of its correction by transcranial electrical stimulation (short message)]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 Dec 15];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-26.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a38d3425cbcd3.24947719.

52. Truhanov AI, Skakun SG, Grechko AV. Sovremennaja rol' personalizirovannoj cifrovoj mediciny v razvittii medicinskoj rehabilitacii [The modern role of personalized digital medicine in the development of medical rehabilitation]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. 2018;1 (83):2-13. Russian.

53. Ufimceva EG, Eremeeva NI, Vahrusheva DV, Skornjakov SN. Novye kletochnye tehnologii v issledovanii tuberkuleza legkih cheloveka: razrabotka i ispol'zovanie v fundamental'noj i personalizirovannoj mediciny [New cellular technologies in the study of human pulmonary tuberculosis: development and use in fundamental and personalized medicine. In the book: *Biotechnology - medicine of the future*]. V knige: *Biotehnologija - medicina budushhego*. Materialy vserossijskoj mul'tikonferencii s mezhdunarodnym uchastiem; 2019. Russian.

54. Ushakov IB, Bogomolov AV. Informatizacija Programm Personalizirovannoj Adaptacionnoj Mediciny [Informatization Of Personalized Adaptive Medicine Programs]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2014;69(5-6):124-8. Russian.

55. Filatova OE, Hadarceva KA, Es'kov VV. Dva tipa podhodov v razvitii personificirovannoj mediciny [Two types of approaches in the development of personalized medicine]. Slozhnost'. Razum. Postneklassika. 2015;1:81-8. Russian.

56. Hadarcev AA, Tokarev AR. Professional'nyj stress (mehanizmy razvitiya, diagnostika i korrekciya pojavlenij) [Occupational stress (mechanisms of development, diagnosis and correction of manifestations)]. Tula; 2020. Russian.

57. Hadarceva KA, Hromushin VA, Troshkin MM, Ulez'ko VA, Pan'shina MA. Nekotorye medicinskie tehnologii dlja personificirovannoj mediciny v akushersko-ginekologicheskoj praktike (kratkij obzor literatury) [Some medical technologies for personalized medicine in obstetric and gynecological practice (a brief review of the literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Dec 19];6 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-12.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16572.

58. Horoshilov IE. Personificirovannoe klinicheskoe pitanie v sovremennoj medicine [Personalized clinical nutrition in modern medicine]. Voprosy pitaniya. 2018;87(S5):125-6. Russian.

59. Hromushin VA, Gladkih PG, Kupeev VG. Transkranial'naja jelektrostimuljacija i aminalon v lechenii psihojemocional'nogo stressa u nauchnyh rabotnikov [Transcranial electrical stimulation and aminalon in the treatment of psychoemotional stress among researchers]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Dec 06];4 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/2-22.pdf>. DOI: 10.12737/article_5a321542cc0556.58821996.

60. Hudoev JeS. Personificirovannoe primenenie tehnologij vosstanovitel'noj mediciny v posleoperacionnoj reabilitacii mammologicheskikh bol'nyh [Personalized application of restorative medicine technologies in postoperative rehabilitation of mammological patients] [dissertation]. Pjatigor. gos. nauch.-issled. in-t kurortologii FMBA. Pjatigorsk; 2014. Russian.

61. Cikunova JuS, Ljaljukova EA. Nedostatochnost' pitaniya u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani: vzgljad s pozicij personificirovannoj mediciny [Malnutrition in patients with connective tissue dysplasia: a view from the perspective of personalized medicine]. Lechashij vrach. 2017;2:20. Russian.

62. Shevchenko OP, Stahanova EA. Mul'timarkernyj (mul'tipleksnyj) analiz - instrument personificirovannoj mediciny [Multimarker (multiplex) analysis - a tool of personalized medicine]. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2015;17(2):90-2. Russian.

63. Shiiripej VN. Personificirovannaja medicina - jeto medicina budushhego. V sbornike: Jekosistemy Central'noj Azii: issledovanie, sohranenie, racional'noe ispol'zovanie [Personalized medicine is the medicine of the future. In the collection: Ecosystems of Central Asia: research, conservation, rational use]. Materialy XV Ubsunurskogo mezhdunarodnogo simpoziuma. Pod redakciej ChN. Sambyla. Krasnojarsk; 2020. Russian.

64. Shirokov VJu, Zhdanova OJu. Vlijanie KVCh ilazernogo izlucheniya na jekspressiju selektinov jendotelija pri vospalitel'nyh zabolevanijah parodonta [The effect of EHF laser radiation on the expression of endothelial selectins in inflammatory periodontal diseases]. Sovremennye tendencii razvitiya nauki i tehnologij. 2016;2-2:93-5. Russian.

65. Roggenbuck D. Analysis of modulated cytostatic drug resistance by automated γ 2ax analysis. Research'n Practical Medicine Journal. 2015;2(S1):61.

Библиографическая ссылка:

Хадарцев А.А., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М., Иванов Д.В., Токарева С.В. Парадигмальное обоснование персонализации в реабилитологии (краткий обзор по материалам отечественных исследований) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-10. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-10.pdf> (дата обращения: 15.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-10*

Bibliographic reference:

Khadartsev AA, Valentinov BG, Naumova EM, Ivanov DV, Tokareva SV. Paradigm'al'noe obosnovanie personalizacii v reabilitologii (kratkij obzor po materialam otechestvennyh issledovanij) [Paradigm'al justification for personalization in rehabilitology (a brief overview based on the materials of domestic research)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 15];6 [about 11 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-10.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-10

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПАТУЛИНА

О.А.Х. АЛМУХТАР*, М.С. ДЖАБИР**, Е.Г. ЦУБЛОВА*

*ФГБОУ ВО Брянский государственный университет имени академика И.Г. Петровского,
ул. Бежицкая, д. 14, Брянск, 241036, Россия, e-mail: etsublova@gmail.com

**Багдадский технологический университет, Багдад, Аль-Синаа, Ирак

Аннотация. Цель исследования – оценить степень влияния микотоксина патулина в концентрациях ниже $0,1LD_{50}$ на некоторые биохимические параметры сыворотки крови мышей. **Материалы и методы исследования.** Эксперименты были проведены на белых аутбредных мышках-самцах массой 23–28 г. Изучали влияние водного раствора патулина в дозах 200, 50, 12,5 и 3,125 $\mu\text{м/л}$ (т.е. $0,1LD_{50}$ – $0,002LD_{50}$) (ежедневное внутривентральное введение в течение 3 суток) на изменение некоторых показателей сыворотки крови мышей. Определение содержания общего белка, глюкозы, билирубина, мочевой кислоты, активность трансаминаз проводили фотометрически. Рассчитывали соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса). Полученные результаты сравнивали с контрольными значениями. **Результаты и их обсуждение.** Патулин в дозах 200 и 50 $\mu\text{м/л}$ оказывает гепатотоксическое действие, что отражается в достоверном увеличении концентрации билирубина, активности АСТ и повышенном значении коэффициента де Ритиса. Значительное повышение уровня креатинина во всех испытанных дозах может свидетельствовать об общем нефротоксическом действии патулина. Уменьшение уровня мочевой кислоты на фоне действия низких доз патулина с одновременным повышением уровня глюкозы может указывать на протекание различных процессов. С одной стороны это может маркером снижения синтеза инсулина в поджелудочной железе, то есть проявлением панкреотоксического действия патулина. С другой стороны, это может быть объяснено активацией общей системы антиоксидантной защиты (через использование мочевой кислоты) в ответ на действие патулина. Еще одним вероятным объяснением такого изменения концентрации мочевой кислоты может выступать изменение синтеза белков. Сохранение концентрации белков в сыворотке крови на уровне контрольных значений при пониженном уровне мочевой кислоты и повышенном значении билирубина и трансаминаз может указывать на компенсаторные реакции синтеза белков, направленные на поддержание целостности гепатоцитов в условиях обширного гепатоцеллюлярного поражения. **Вывод.** Микотоксин патулин в исследованных дозах неодинаково влиял на изменение некоторых биохимических параметров сыворотки крови животных. Патулин в дозе 200 $\mu\text{м/л}$ оказывает ярко выраженное гепато- и нефротоксическое действие. По мере уменьшения концентрации микотоксина наблюдается устранение негативного действия на работу печени и почек. Следовательно, целесообразно проводить исследования биологической активности патулина в дозах менее 200 $\mu\text{м/л}$.

Ключевые слова. Микотоксин патулин, белые аутбредные мыши, биохимические показатели сыворотки крови, гепатотоксическое, нефротоксическое, панкреотоксическое действие.

CHANGE OF CERTAIN BIOCHEMICAL INDICATORS IN ANIMALS' BLOOD SERUM UNDER THE INFLUENCE OF PATULIN

O.A.Kh. ALMUKHTAR*, M.S. JABIR**, E.G. TSUBLOVA*

*Bryansk State University named after Academician I.G. Petrovsky,
Bezhitskaya Str., 14, Bryansk, 241036, Russia, e-mail: etsublova@gmail.com

**University of Technology, Baghdad, Al Sinaa, Iraq

Abstract. The research purpose was to assess the degree of influence of mycotoxin patulin at concentrations below $0.1LD_{50}$ on some biochemical parameters of the blood serum of mice. **Materials and research methods.** The experiments were carried out on white outbred male mice weighing 23–28 g. We studied the effects of an aqueous solution of patulin at doses of 200, 50, 12.5 and 3.125 $\mu\text{m/л}$ (i.e. within 3 days) on the change in some parameters of the blood serum of mice. Determination of the content of total protein, glucose, bilirubin, uric acid, transaminase activity was carried out photometrically. The AST/ALT ratio (de Ritis coefficient) was calculated. The obtained results were compared with the control values. **Results and its discussion.** Patulin in doses of 200 and 50 $\mu\text{m/л}$ has a hepatotoxic effect, which is reflected in a significant increase in the concentration of bilirubin, AST activity and an increased value of the de Ritis coefficient. A significant increase in creatinine levels in all doses tested may indicate a general nephrotoxic effect of patulin. A decrease in the level

of uric acid against the background of the action of low doses of patulin with a simultaneous increase in the level of glucose may indicate the course of various processes. On the one hand, this can be a marker of a decrease in insulin synthesis in the pancreas, that is, a manifestation of the pancreatotoxic effect of patulin. On the other hand, this can be explained by the activation of the general antioxidant defense system (through the use of uric acid) in response to the action of patulin. Another likely explanation for this change in uric acid concentration is a change in protein synthesis. Maintaining the concentration of proteins in serum at the level of control values with a low level of uric acid and an increased value of bilirubin and transaminases may indicate compensatory reactions of protein synthesis aimed at maintaining the integrity of hepatocytes in conditions of extensive hepatocellular lesions. **Conclusion.** The mycotoxin patulin in the studied doses had a different effect on changes in some biochemical parameters of the blood serum of animals. Patulin at a dose of 200 μml has a pronounced hepato- and nephrotoxic effect. As the concentration of mycotoxin decreases, the negative effect on the functioning of the liver and kidneys is eliminated. Therefore, it is advisable to conduct studies of the biological activity of patulin in doses less than 200 μml .

Keywords: mycotoxin patulin, white outbred mice, biochemical parameters of blood serum, hepatotoxic, nephrotoxic, pancreatotoxic action.

Патулин – один из микотоксинов, представляющих определенную опасность для организма человека и животных. Он является вторичным метаболитом плесневых грибов родов *Penicillium*, *Aspergillus* и других [3, 5, 10]. Его присутствие обнаруживается преимущественно во фруктах, овощах и продуктах их переработки (соки, пюре, алкогольные напитки) [7, 10].

В 60-х гг. XX века *патулин* исследовался с позиций его внедрения в клинику в качестве антибиотика, аналогичного пенициллину, однако обнаруженное токсическое действие на печень, нервную систему остановило эти работы [6, 8].

Тем не менее, *патулин* может рассматриваться в качестве потенциальной субстанции для разработки лекарственных средств разного спектра действия. Поэтому представлялся научный интерес изучить изменения некоторых показателей сыворотки крови на фоне влияния патулина в дозах $0,1LD_{50}$ – $0,002LD_{50}$.

Цель исследования – оценить степень влияния микотоксина патулина в концентрациях ниже $0,1LD_{50}$ на некоторые биохимические параметры сыворотки крови мышей.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были проведены на белых аутбредных мышках-самцах массой 23-28 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Исследования были проведены с соблюдением требований биоэтики и требований Правил лабораторной практики в Российской Федерации [4]. Животные были распределены случайным образом по группам в количестве 8 мышей в каждой.

В экспериментах использовали раствор патулина (стандарт сухой для хроматографии, *TRC*, Канада) в воде в концентрациях 200, 50, 12,5 и 3,125 μml , что соответствует $0,1LD_{50}$ – $0,002LD_{50}$. Патулин вводили мышам внутрибрюшинно ежедневно в одно и то же время в течение 3 суток. Контрольным животным в те же сроки и тем же путем вводили соответствующий объем растворителя. Через сутки после последней инъекции забирали кровь из сосудов декапитированного животного, находящегося под эфирным наркозом. Кровь центрифугировали, после чего сыворотку крови анализировали на фотометре лабораторном медицинском *BioChem SA* (со встроенным термостатом) (*High Technology*, США). В каждой пробе сыворотки крови определяли содержание общего белка, глюкозы, билирубина, мочевой кислоты, креатинина и активность трансаминаз: *аланинаминотрансферазы* (АЛТ) и *аспартатаминотрансферазы* (АСТ). Рассчитывали соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса). Полученные результаты сравнивали с контрольными значениями.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически по параметрическому методу (*t*-критерий Стьюдента). Достоверными считали различия с контролем при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных экспериментов было установлено, что *патулин* в испытанных дозах оказывал неодинаковое влияние на анализируемые параметры.

Так, на фоне действия *патулина* во всех дозах через сутки после трехкратного введения концентрация общего белка оставалась на уровне контрольных значений (рис. 1).

При этом уровень билирубина при введении *патулина* в дозах 200 и 50 μml был выше контрольных значений на 60,9 и 36,4% соответственно. Указанный показатель на фоне введения *патулина* в дозах 12,5 и 3,125 μml достоверных различий с контролем не обнаружил.

Под влиянием *патулина* в дозах 200, 50 и 12,5 μml концентрация глюкозы была значительно повышена: на 50-76,7% в сравнении с контролем.

Патулин во всех испытанных дозах способствовал достоверному ($p < 0,05$) повышению уровня креатинина в сыворотке крови в сравнении с контролем. Так, в дозе 200 μml различия с контролем составили 128,6%, в дозе 50 μml – 107,1%, в дозе 12,5 μml – 84,3%, а в дозе 3,125 μml – 71,4%.

В отличие от других исследованных показателей уровень мочевой кислоты на фоне влияния *патулина* снижался в сравнении с контрольными значениями. При этом достоверными были различия при действии *патулина* в дозах от 50 мкг/мл и ниже. Концентрация мочевой кислоты при этом была на 21,3–24,1% ниже контроля.

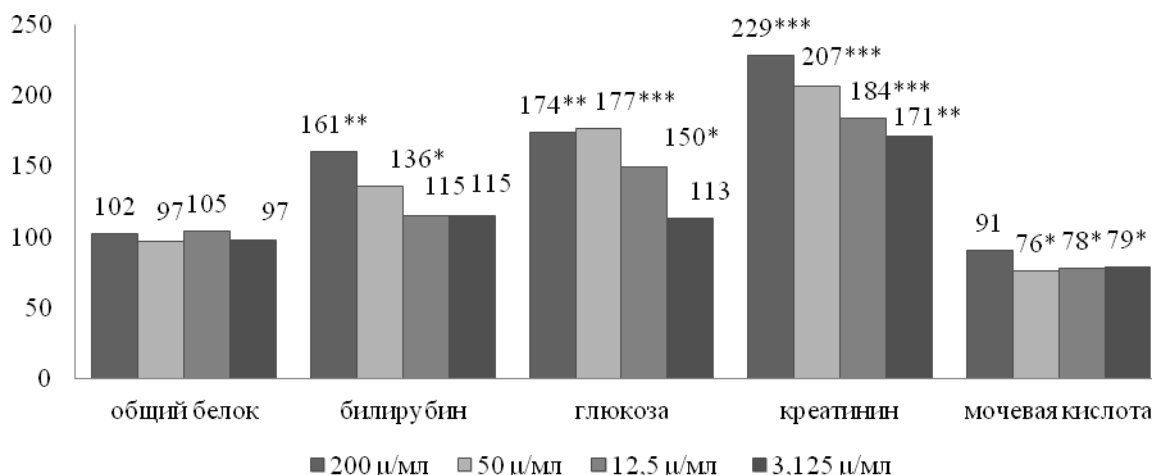


Рис. 1. Изменение концентрации общего белка, билирубина, глюкозы, креатинина и мочевой кислоты на фоне влияния *патулина* в испытанных концентрациях (в % к контролю). Знаком (*) обозначены достоверные различия с контролем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$

Активность исследованных трансаминаз также носила дозозависимый характер (рис. 2). Повышенные уровни АЛТ и АСТ регистрировались только на фоне влияния *патулина* в дозе 200 мкг/мл. Активность АЛТ при этом была выше контроля на 28,6%, активность АСТ – на 57,7%.

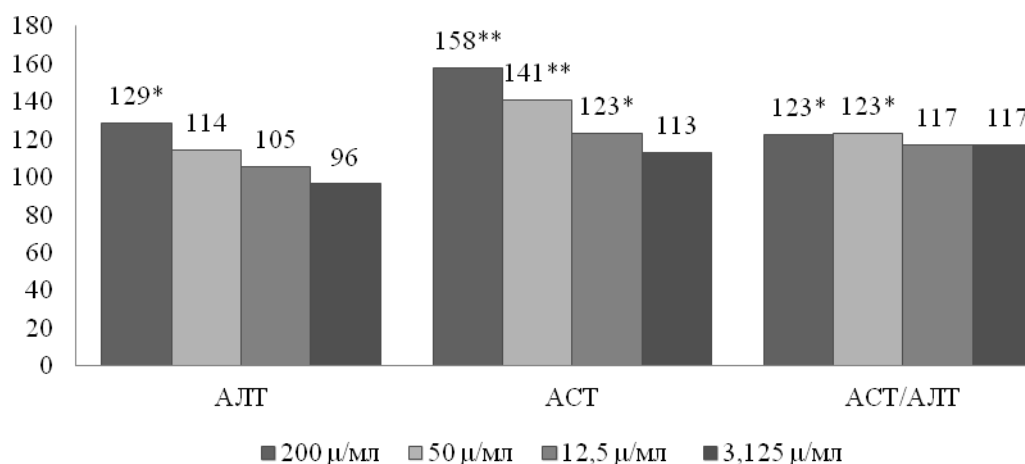


Рис. 2. Изменение активности трансаминаз и показателя де Ритиса на фоне влияния *патулина* в испытанных концентрациях (в % к контролю). Знаком (*) обозначены достоверные различия с контролем: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$

На фоне действия *патулина* в дозах 50 и 12,5 мкг/мл наблюдалась повышенная активность только АСТ: на 40,7 и 23,2% соответственно в сравнении с контролем. *Патулин* в дозе 3,125 мкг/мл не оказывал какого-либо влияния на активность трансаминаз.

Коэффициент де Ритиса был повышенным ($p < 0,05$) в сравнении с контролем только при действии *патулина* в дозах 200 и 50 мкг/мл (на 23% в обоих случаях).

Таким образом, на фоне воздействия *патулина* в исследованных дозах наблюдается неодинаковое воздействие микотоксина на исследованные параметры.

Так, *патулин* в дозах 200 и 50 μ /мл оказывает гепатотоксическое действие, что отражается в достоверном увеличении концентрации билирубина, активности АСТ и повышенном значении коэффициента де Ритиса [9, 10].

Значительное повышение уровня креатинина во всех испытанных дозах может свидетельствовать об общем нефротоксическом действии *патулина* [9].

Уменьшение уровня мочевой кислоты на фоне действия низких доз *патулина* с одновременным повышением уровня глюкозы может указывать на протекание различных процессов. С одной стороны это можно рассматривать как показатель снижения синтеза инсулина в поджелудочной железе, то есть проявление панкреотоксического действия *патулина* [1]. С другой стороны, учитывая тот факт, что *патулин* является мощным оксидантом, а мочевая кислота проявляет антиоксидантную активность, можно предположить, что снижение ее концентрации происходит именно за счет активации общей системы антиоксидантной защиты в ответ на действие *патулина*. При этом *патулин* в высокой концентрации не влияет на содержание мочевой кислоты, что может быть обусловлено использованием иных механизмов антиоксидантной защиты [2]. Еще одним вероятным объяснением такого изменения концентрации мочевой кислоты может выступать изменения синтеза белков. Сохранение концентрации белков в сыворотке крови на уровне контрольных значений при пониженном уровне мочевой кислоты и повышенном значении билирубина и трансаминаз может указывать на компенсаторные реакции синтеза белков, направленные на поддержание целостности гепатоцитов в условиях обширного гепатоцеллюлярного поражения [9]. В любом случае для подтверждения какой-либо из перечисленных гипотез необходимо проводить дополнительные исследования.

Заключение. Итак, микотоксин *патулин* в исследованных дозах неодинаково влиял на изменение некоторых биохимических параметров сыворотки крови животных. *Патулин* в дозе 200 μ /мл оказывает ярко выраженное гепато- и нефротоксическое действие. По мере уменьшения концентрации микотоксина наблюдается устранение негативного действия на работу печени и почек. Следовательно, целесообразно проводить исследования биологической активности *патулина* в дозах менее 200 μ /мл.

Литература

1. Дзяк Г.В., Коваленко В.Н., Хомазюк Т.А. Подагра: взгляд в будущее. М., 2020.
2. Иванов В.В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа: роль ксантиноксидазы адипоцитов // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16, № 4. С. 15–17.
3. Капитонова Е.А. Биологическая ценность мяса после введения в рацион цыплят-бройлеров адсорбента микотоксинов // International scientific review. 2019. №LXVII. С. 78–81.
4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.
5. Потехина Р.М., Мишина Н.Н., Штыров И.Н. Активность продуцирования патулина у изолятов грибов рода *penicillium* // Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. 2019. № 21. С. 438–440.
6. Тарасова Е.Ю., Семенов Э.И., Матросова Л.Е., Мишина Н.Н. Изучение сорбционной активности потенциальных средств профилактики микотоксикозов в отношении афлатоксинов // Ветеринарный врач. 2020. № 2. С. 35–38.
7. Фаталиев Х.К. Исследование производства безопасного яблочного сока для получения кальвадоса // Пиво и напитки. 2020. № 3. С. 68–72.
8. Федоровская Е.П. Особенности использования биообъектов в современной биофармакологической промышленности для получения биологически активных веществ // Физико-химическая биология. 2019. С. 80–82.
9. Шкуратова И.А., Белоусов А.И., Красноперов А.С. Метаболические параметры крови высокопродуктивных коров при микотоксикозах // Инновации и продовольственная безопасность. 2019. № 1. С. 124–130.
10. Puel O., Galtier P., Oswald I.P. Biosynthesis and toxicological effects of patulin // Toxins (Basel). 2010. №2(4). P. 613–631. DOI: 10.3390/toxins2040613.

References

1. Dzjak GV, Kovalenko VN, Homazjuk TA. Podagra: vzgljad v budushhee [Gout: a look into the future]. Moscow; 2020. Russian.
2. Ivanov VV. Okislitel'nyj stress v patogeneze saharного diabeta 1 tipa: rol' ksantinoksidazy adipocitov [Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: the role of xanthine oxidase of adipocytes]. B'ulleten' sibirskoj mediciny. 2017;16(4):15-7. Russian.

3. Kapitonova EA. Biologicheskaja cennost' mjasa posle vvedenija v racion cypljat-brojlerov adsorbenta mikotoksinov [The biological value of meat after the introduction of mycotoxin adsorbent into the diet of broiler chickens]. International scientific review. 2019;LXVII:78-81. Russian.
4. Mironov AN. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines]. Moscow; 2012. Russian.
5. Potehina RM, Mishina NN, Shtyrov IN. Aktivnost' produkcirovanija patulina u izoljato-rov gribov roda penicillium [Patulin production activity in isolates of fungi of the genus penicillium]. Aktual'nye voprosy sovershenstvovanija tehnologii proizvodstva i pererabotki produkcii sel'skogo hozjajstva. 2019;21:438-40. Russian.
6. Tarasova EJu, Semenov JeI, Matrosova LE, Mishina NN. Izuchenie sorbcionnoj aktivnosti potencial'nykh sredstv profilaktiki mikotoksikozov v otnoshenii aflatoksinov [Study of sorption activity of potential means of prevention of mycotoxicosis against aflatoxins]. Veterinarnyj vrach. 2020;2:35-8. Russian.
7. Fataliev HK. Issledovanie proizvodstva bezopasnogo jablochnogo soka dlja poluchenija kal'vadosa [Research on the production of safe apple juice for obtaining calvados]. Pivo i napitki. 2020;3:68-72. Russian.
8. Fedorovskaja EP. Osobennosti ispol'zovanija bioobjektov v sovremennoj biofarmakologicheskoj promyshlennosti dlja poluchenija biologicheskikh aktivnykh veshhestv [Features of the use of biological objects in the modern biopharmaceutical industry for the production of biologically active substances]. Fiziko-himicheskaja biologija. 2019;80-2. Russian.
9. Shkuratova IA, Belousov AI, Krasnoperov AS. Metabolicheskie parametry krovi vysokoproduktivnykh korov pri mikotoksikozah [Metabolic parameters of the blood of highly productive cows with mycotoxicosis]. Innovacii i prodovol'stvennaja bezopasnost'. 2019;1:124-30. Russian.
10. Puel O, Galtier P, Oswald IP. Biosynthesis and toxicological effects of patulin. Toxins (Basel). 2010;2(4):613-31. DOI: 10.3390/toxins2040613.

Библиографическая ссылка:

Алмухтар О.А.Х., Джабир М.С., Цублова Е.Г. Изменение некоторых биохимических показателей сыворотки крови животных под влиянием патулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-11.pdf> (дата обращения: 21.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-11*

Bibliographic reference:

Almukhtar OAKH, Jabir MS, Tsublova EG. Izmenenie nekotorykh biohimicheskikh pokazatelej syvorotki krovi zhivotnykh pod vlijaniem patulina [Change of certain biochemical indicators in animals' blood serum under the influence of patulin]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 21];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-11.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-11

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПАЛЕОСТРИАТУМА

Н.А. НАСОНОВА, Д.А. СОКОЛОВ, А.Г. КВАРАЦХЕЛИЯ, О.П. ГУНДАРОВА, А.М. КАРАНДЕЕВА,
Н.Н. ПИСАРЕВ, Н.В. МАСЛОВ, В.Н. ИЛЬИЧЕВА

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

Аннотация. Проблема оценки морфофункционального состояния различных отделов головного мозга после воздействия различных режимов облучения имеет важное научно-практическое значение для регламентации и санитарно-гигиенического нормирования использования ионизирующего излучения в лечебных целях и в различных производственных отраслях. Изучение морфофункционального состояния элементов стриопаллидарной системы при действии ионизирующего излучения позволит установить степень выраженности нарушений в функциональных системах контроля двигательных функций. Имеющиеся к настоящему времени данные о морфологических изменениях компонентов различных отделов нервной системы при действии ионизирующего излучения лишь в общих чертах отражают характер компенсаторно-приспособительных, деструктивных и реактивных реакций. При этом надо учитывать, что стриопаллидарная система играет большую роль в регуляции моторики, а также в контроле сложных психических процессов, таких как формирование внимания и восприятия, памяти и эмоционально-мотивационных реакций, а также в организации сложных форм поведения. **Цель исследования** – изучение влияния ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр на структуры палеостриатума согласно различным срокам пострадиационного периода. Материалом для исследования явилась часть стриопаллидарной системы (бледный шар). **Материалы и методы исследования** включали в себя различные гистологические методики, позволяющие оценить состояние нервных клеток с различными формами морфологической изменчивости. **Результаты и их обсуждение.** После воздействия ионизирующего излучения на структуры палеостриатума, нами выделено 3 стадии пострадиационного периода. Первый период характеризовался уменьшением относительного числа нормохромных нейроцитов и увеличением количества гипохромных, гиперхромных нервных клеток, а также пикноморфных и клеток-теней. Во время второго периода нами установлены умеренно выраженные деструктивные изменения, проявляющиеся в виде коагуляционного и колликвационного нейрононекрозов. В течение 3-го периода отмечалась относительная нормализация клеточного состава. **Выводы.** Однократное воздействие ионизирующего излучения в дозе 0,5 Гр в различные сроки пострадиационного периода вызывает в нейроцитах палеостриатума комплекс однотипных неспецифических пограничных, деструктивных и адаптационных изменений, имеющих фазный характер. Таким образом, проблема морфологической оценки функционального состояния центральной нервной системы и, в частности, клеток палеостриатума в ранние и отдаленные сроки после воздействия малых уровней ионизирующих излучений имеет важное научно-практическое значение.

Ключевые слова. Ионизирующее излучение, малые дозы, стриопаллидарная система, нейроцит, бледный шар.

INFLUENCE OF SINGLE IONIZING RADIATION ON STRUCTURAL COMPONENTS OF PALEOSTRIATUM

N.A. NASONOVA, D.A. SOKOLOV, A.G. QUARATSKHELIA, O. P. GUNDAROVA,
A.M. KARANDEEVA, N.N. PISAREV, N.V. MASLOV, V.N. IL'ITCHEVA

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: nata.nasonova.79@mail.ru

Abstract. The problem of assessing the morphological and functional state of various parts of the brain after exposure to various irradiation regimes is of great scientific and practical importance for the regulation and sanitary and hygienic standardization of the use of ionizing radiation for medical purposes and in various industrial sectors. The study of the morphofunctional state of the elements of the striopallidal system under the action of ionizing radiation will make it possible to establish the severity of impairments in the functional systems for controlling motor functions. The data available to date on morphological changes in the components of various parts of the nervous system under the action of ionizing radiation only in general terms reflect the nature of compensatory-adaptive, destructive and reactive reactions. It should be borne in mind that the striopallidal system plays an important role in the regulation of motor skills, as well as in the control of complex mental processes,

such as the formation of attention and perception, memory and emotional-motivational reactions, as well as in the organization of complex forms of behavior. **The research purpose** is to study the effect of ionizing radiation at a dose of 0.5 Gy on the structures of the paleostriatum according to different periods of the post-radiation period. The material for the study was a part of the striopallidal system (pallidus). **Materials and research methods** included various histological techniques to assess the state of nerve cells with various forms of morphological variability. **Results and its discussion.** After the effect of ionizing radiation on the structures of the paleostriatum, we have identified 3 stages of the post-radiation period. The first period was characterized by a decrease in the relative number of normochromic neurocytes and an increase in the number of hypochromic, hyperchromic nerve cells, as well as pyknomorphic and shadow cells. During the second period, we established moderately pronounced destructive changes, manifested in the form of coagulation and colliquation neuro-necrosis. During the third period, a relative normalization of the cellular composition was noted. **Conclusions.** A single exposure to ionizing radiation at a dose of 0.5 Gy at different times of the post-radiation period causes in the neurocytes of the paleostriatum a complex of the same type of nonspecific boundary, destructive and adaptive changes that have a phase nature. Thus, the problem of morphological assessment of the functional state of the central nervous system and, in particular, of the cells of the paleostriatum in the early and long term after exposure to low levels of ionizing radiation is of great scientific and practical importance.

Keywords. Ionizing radiation, small doses, striopallidal system, neurocyte, pallidum.

Актуальность. Важность данного исследования обусловлена необходимостью изучения характера структурно-функциональных перестроек, наступающих в различных отделах центральной нервной системы под влиянием антропогенных факторов [1]. Важное значение при этом приобретает изучение структурных основ изменчивости головного мозга, осуществляющего в организме интегративную функцию [2].

Цель исследования. В данной работе коллектив авторов анализирует данные, полученные при облучении ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр ядер стриопаллидарной системы, в частности бледного шара.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен в ГНИИИ ВМ МО РФ на половозрелых беспородных крысах-самцах, которых содержали в виварии оборудованном согласно требованиям «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» за № 1045-73. Животных содержали при постоянной комнатной температуре (20-22°C), интенсивности освещения 32-65 люкс на уровне клеток, при 14-часовом световом дне, свободном доступе к стандартной еде и воде. Исследования проводили в соответствии с правилами проведения работ и экспериментальных животных (Приказ Минвуза от 13 ноября 1984 г. №724). По условиям эксперимента крысы были разделены на 31 группу по 6 особей в каждой. Животные подвергались общему равномерному однократному гамма-облучению в дозе 0,5 Гр. Эвтаназия животных осуществлялась декапитацией спустя 1,7 ч; 5,0 ч; 1; 3; 7; 14; 30 сут., 6 мес., 1 г. и 1,5 г. после воздействия. Материалом служила стриопаллидарная система головного мозга. Объектом исследования явились клетки бледного шара, изучение которых производили на фронтальных срезах головного мозга крыс. Кусочки мозга фиксировали в 10%-ом растворе формалина, приготовленном на 0,2 М фосфатном буфере с последующей заливкой в парафин. Обзорные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Более детальную характеристику состояния нервных клеток получали при окрашивании препаратов толуидиновым синим, по методу Ниссля. Производили подсчет нейроцитов с различными формами морфологической изменчивости, которые выявляли в соответствии с классификацией, представленной ранее [8].

Результаты и их обсуждение. Пострадиационный период после однократного облучения включает 3 стадии: период начальных проявлений (до 5 ч), период выраженных изменений (до 14-х сут.) и период нормализации (до 1,5 лет). Во время 1-го периода отмечалось уменьшение относительного числа нормохромных нейроцитов (40,68% в клетках бледного шара) и увеличение количества гипохромных (до 17,5%), гиперхромных (до 39,1%), пикноморфных (до 1,9%) и клеток-теней (до 0,82% соответственно) [3] (рис.). Таким образом, во время периода начальных проявлений в нейронах палеостриатума преобладают изменения, сопровождающиеся незначительным снижением биоэнергетических процессов [4]. Кроме того, наличие клеток с деструктивными изменениями, проявляющимися уже в ранние сроки после воздействия, свидетельствует о высокой чувствительности нервной системы к действию ионизирующего излучения [5]. Во время второго периода наблюдались выраженные патологические изменения в виде уменьшения числа нормохромных нейроцитов (до 40,2%), повышение количества гипохромных (до 28,3%), гиперхромных (до 29,46%), пикноморфных (до 1,3%) и клеток-теней (до 0,84% соответственно). Таким образом, во 2-м периоде в нейронах палеостриатума возникают умеренно выраженные деструктивные изменения, проявляющиеся в виде коагуляционного и колликативного нейрононекрозов [6].

Во время 3-го периода число всех типов клеток палеостриатума приближается к контрольным показателям, что свидетельствует об относительной нормализации клеточного состава [7].

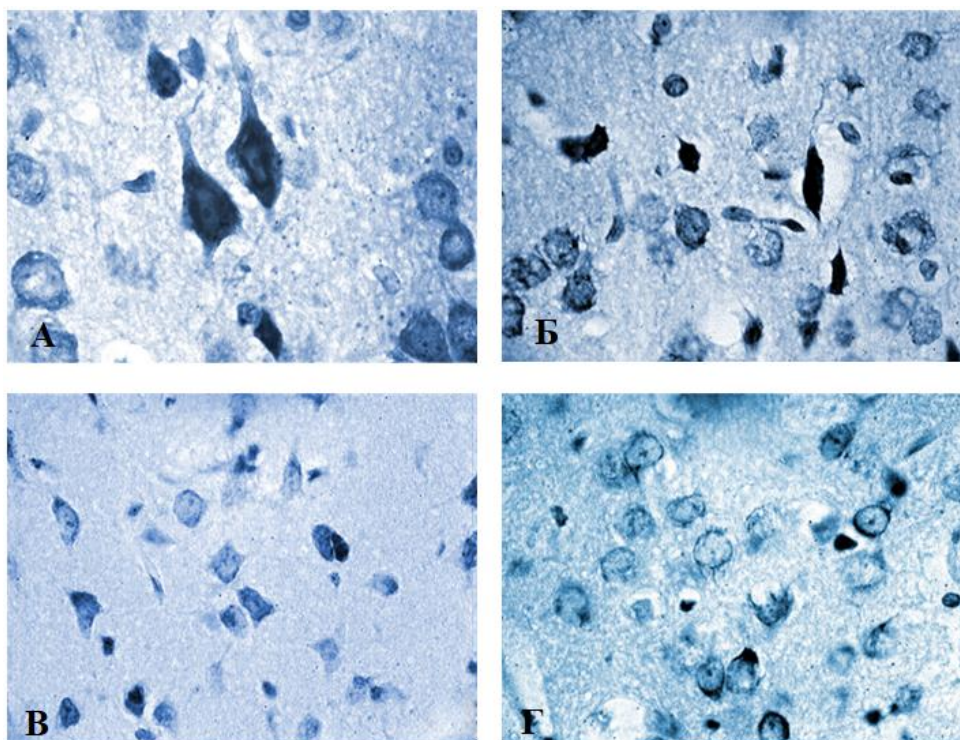


Рис. Нейроны бледного шара на различных сроках после облучения в дозе 0,5 Гр. Обозначения: А – контроль; Б – через 5 часов после облучения; В – через 14 сут. после облучения, Г – через год после облучения. Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Ув. 400.

Выводы. Однократное общее облучение ионизирующим излучением в дозе 0,5 Гр с поглощенной мощностью 50 сГр/ч в различные сроки пострадиационного периода вызывает в нейронах палеостриатума комплекс однотипных неспецифических пограничных, деструктивных и адаптационных изменений, имеющих фазный характер [8]. В период восстановления преобладают компенсаторно-приспособительные изменения [9], заключающиеся в расширении объема физиологической изменчивости нейроцитов [10], отражающее различные уровни функциональной активности клеток, развивающейся по гипо-, нормо- и гиперхромному типам [11].

Литература

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

9. Насонова Н.А., Соколов Д.А., Анохина Ж.А., Лопатина Л.А. Реакция нейронов хвостатого ядра на однократное облучение в дозе 0,5 гр с различной мощностью дозы // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 196.
10. Панкрашова Е.Ю., Федоров А.В., Дробленков А.В. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека // Журнал анатомии и гистопатологии. 2020. Т. 9, № 2. С. 66–75. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75
11. Соколов Д.А., Насонова Н.А., Ильичева В.Н. Изменения нейроно-глиальных отношений в хвостатом ядре при действии фракционированного облучения в дозе 0,5 гр в различные сроки пострадиационного периода // Асимметрия. 2018. Т. 12, № 4. С. 472–475.

References

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

Библиографическая ссылка:

Насонова Н.А., Соколов Д.А., Кварачелия А.Г., Гундарова О.П., Карандеева А.М., Писарев Н.Н., Маслов Н.В., Ильичева В.Н. Влияние однократного ионизирующего излучения на структурные компоненты палеостриатума // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-12.pdf> (дата обращения: 22.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-12*

Bibliographic reference:

Nasonova NA, Sokolov DA, Quaratskhelia AG, Gundarova OP, Karandeeva AM, Pisarev NN, Maslov NV, Il'icheva VN. Vliyanie odnokratnogo ionizirujushhego izlucheniya na strukturnye komponenty paleostriatuma [Influence of single ionizing radiation on structural components of paleostriatum]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 22];6 [about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/3-12.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-3-12* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

**Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации**

Глубокоуважаемые коллеги!

**6-7 октября 2022 года в г. Санкт-Петербурге состоится
XI Всероссийская научно-практическая конференция
«БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
РАНЕННЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященная 70-летию
образования кафедры физиологии подводного плавания
Военно-медицинской академии**

Место проведения конференции: 194044, Санкт-Петербург,
ул. Боткинская, д. 21, лечебно-диагностический центр, корпус 6, аудитория 21.

Начало регистрации участников: 6 октября в 09 часов 00 минут.

Начало работы конференции: в 10 часов 00 минут.

Организационный комитет:

Зверев Д.П. – начальник кафедры физиологии подводного плавания
Военно-медицинской академии, к.м.н. доцент, полковник медицинской службы

Мясников А.А. – профессор кафедры физиологии подводного плавания
Военно-медицинской академии, Заслуженный работник высшей школы
Российской Федерации, д.м.н. профессор

Андрусенко А.Н. – старший преподаватель кафедры физиологии
подводного плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., подполковник
медицинской службы

Шитов А.Ю. – старший преподаватель кафедры физиологии подводного
плавания Военно-медицинской академии, к.м.н., подполковник медицинской
службы

Основные направления работы конференции

1. Теоретические и прикладные вопросы использования методов
баротерапии при лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных.

2. Состояние и перспективы развития гипербарической физиологии и
водолазной медицины.

3. Актуальные вопросы физиологии труда лиц, работающих в
субэкстремальных и экстремальных условиях деятельности.

4. Медицинское обеспечение аварийно-спасательных работ на море.

В работе конференции предполагается участие руководящего состава медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации, специалистов медицинских организаций Министерства обороны и Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также других министерств и ведомств, представителей медицинских ВУЗов и научно-исследовательских учреждений.

Документация по конференции будет представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для размещения на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования России в качестве образовательного мероприятия.

Участие в конференции предполагает выступление с докладом и (или) направление статей для публикации. Предусмотрена возможность участия в конференции с видеодокладом (видеозапись доклада в формате *.mp4, *.avi).

Заявка на участие в конференции в виде «Регистрационной карты участника» (приложения 1 и 2) должна быть направлена в оргкомитет до 01 апреля 2022 года.

Статьи в сборник научных трудов (приложение 3) конференции принимаются до 01 августа 2022 года. Оргкомитет конференции оставляет за собой право не рассматривать материалы, присланные после 01 августа 2022 года, а также не соответствующие требованиям к оформлению и обсуждаемым вопросам конференции. По итогам работы конференции планируется публикация научных трудов в журнале «Морская медицина».

Контактные лица: Андрусенко Андрей Николаевич (тел. +7(900)647-08-65), Шитов Арсений Юрьевич (тел. +7(911)707-87-80).

Электронная почта: podplav@vmeda.org

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА УЧАСТНИКА

XI Всероссийская научно-практическая конференция
 «БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕННЫХ,
 БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященная 70-летию образования кафедры физиологии
 подводного плавания Военно-медицинской академии
 Санкт-Петербург, 6-7 октября 2022 года

Фамилия _____

Имя _____ Отчество _____

Ученая степень _____

Ученое звание _____

Место работы (название организации, подразделения) _____

Должность _____

Контактные телефоны: _____

E-mail: _____

	Да	Нет
Участие в качестве докладчика ¹		
Тема доклада:		
Участие в качестве слушателя		
Участие в качестве автора статьи для сборника по теме конференции		
Название статьи:		

¹ При участии в конференции с докладом, необходимо выслать в адрес оргкомитета «Заявление о конфликте интересов» (скан в формате *.pdf).

ЗАЯВЛЕНИЕ О КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Фамилия, имя, отчество _____

Лектор (преподаватель, докладчик, ведущий, модератор) образовательного мероприятия XI Всероссийской научно-практической конференции «БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ РАНЕННЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЕННЫХ», посвященного 70-летию образования кафедры физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии, 6-7 октября 2022 года, город Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия

ЗАЯВЛЯЮ

(выбрать один из вариантов)

- Об **отсутствии** конфликта интересов
- О **наличии** следующего конфликта интересов:

Вид личной заинтересованности	Название коммерческой компании
Получение грантов/поддержка исследований:	
Получение гонораров или вознаграждения за консультации (мотивирующие лекции):	
Владение акциями:	
Супруг (-а) ...	
<i>Другое (расшифровать):</i>	

Личная подпись _____

Дата _____

Руководитель программного комитета настоящего образовательного мероприятия подтверждает, что заявленный(ые) выше конфликт(ы) интересов был(и) рассмотрен(ы) на заседании программного комитета и его (их) наличие не повлияет на содержание и программу мероприятия.

Подпись Руководителя организационного комитета _____

Требования к оформлению авторских материалов для опубликования в сборнике научных трудов конференции

Статья для публикации должны быть написана на русском языке, иметь:

1. Титульный лист – указываются УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, город на русском и английском языках. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами и заверен печатью организации.

2. Резюме – на русском и английском языках должно отражать структуру статьи (цель, материалы и методы, результаты исследования, заключение). Объём резюме 250-300 слов.

3. Ключевые слова (3–4) на русском и английском языках.

4. Основной текст должен включать в себя следующие разделы, расположенные в установленном порядке:

4.1. Введение.

4.2. Материалы и методы исследования – обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала.

4.3. Результаты и их обсуждение.

4.4. Заключение.

5. Литература.

Библиографические описания источников литературы располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами. В статье необходимо использовать Ванкуверский формат цитирования (рекомендованный для медицинских изданий), который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее упоминание источников в списке литературы в порядке упоминания. Страница указывается внутри скобок, через запятую и пробел после номера источника, например [6, с. 8; 7, с. 11-12].

Все русскоязычные источники литературы должны быть продублированы на английском языке. Перевод размещается рядом с русским вариантом в квадратных скобках.

В библиографическом списке литературы указываются все авторы цитируемых работ.

Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. В список литературы включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии). Не следует включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСТы, патенты, приказы,

инструкции, информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи в общественно-политических газетах, на сайтах и в блогах. Если необходимо сослаться на эти источники, следует поместить информацию о них в сноску.

Примеры библиографического описания литературы:

1. Ткаченко Б. И. Физиология человека. СПб.: Наука, 2000. 400 с. [Tkachenko B. I. Human Physiology. SPb.: Science, 2000. 400 PP (In Russ.)].

2. Шабанов П. Д. Механизмы лекарственной зависимости // Медицинский академический вестник. 2001. Т. I, № 1. С. 27–35 [Shabanov P. D. Mechanisms of drug dependence // Medical academic Bulletin. 2001. Vol. I, No. 1. Pp. 27-35 (In Russ.)].

3. Лебедев А. А. Поведенческие эффекты пептида у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. СПб.: Питер, 2000. С. 56–78 [Lebedev A. A. Behavioral effects of peptide in rats-isolants // Emotional behavior /ed. E.S. Petrov. SPb.: Peter, 2000. Pp. 56-78 (In Russ.)].

При описании источника литературы следует указывать его DOI.

Например: Фамилия И. О., Фамилия И. О. Название статьи. Название журнала. Год; Том (Номер):0000. DOI: 10.13655/1.6.1234567.

Каждая таблица, рисунок, график и схема должны иметь номер и название. Рисунок, график, схема должны быть черно-белыми с различной штриховкой. Таблица, рисунок, график и схема должны быть выполнены в электронном виде отдельными файлами, с сохранением возможности редактирования, а также дублироваться в тексте статьи в месте их фактического нахождения. Рисунок, график, схема должны иметь подрисуночные подписи без сокращений. Подписи под рисунками, графиками, схемами и названиями таблиц дублируются на английском языке.

При включении в статью растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т.п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах *.pdf, *.tiff, *.jpeg (максимальное качество).

Данные об авторах статьи (не более 7-ми авторов) должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием индекса, города и страны, адреса для переписки и номера телефона для связи, e-mail, номера ORCID и SPIN каждого из авторов статьи, а также Autor ID (РИНЦ).

Все материалы высылать на электронную почту rodplav@vmeda.org. К статье должен быть приложен пакет документов: экспертное заключение о возможности открытого опубликования (скан в формате *.pdf), направление на печать от организации (скан в формате *.pdf). Все документы должны

быть подписаны и заверены печатью организации автора, ответственного за переписку с оргкомитетом.

Без сопроводительных документов статья не принимается.

Статья представляется в электронном виде в формате *.doc (*.docx) и скан в формате *.pdf. Имя файла статьи должно иметь следующий формат: фамилия и инициалы первого автора_номер тематики работы конференции.doc. Например: Иванов И.И._1.doc.

Шрифт Times New Roman, 12 pt. Межстрочный интервал 1,5. Выравнивание по ширине без переносов, абзацный отступ – 1,25 мм. Параметры страницы: размер А4, ориентация – книжная. Поля: верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, левое – 3 см, правое – 1,5 см. Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней страницы, без пропусков и литерных добавлений (например, 2а и т. п.).

Объем статьи не должен превышать:

- оригинальная статья – до 10 страниц;
- рекомендации для врачей/краткое сообщение – до 5 страниц;
- рецензии, информация – до 2 страниц.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств – Государственной Фармакопее, единицы физических величин – системе единиц СИ.

Все статьи, поступившие в оргкомитет конференции, подвергаются рецензированию. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по соответствующей рубрике и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Оргкомитет конференции имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Оргкомитет конференции оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

После текста статьи необходимо указать вклад каждого автора (в процентах) в подготовку статьи:

1. Вклад в концепцию и план исследования: И.О. Фамилия – %;
2. Вклад в сбор данных: И.О. Фамилия – %;
3. Вклад в анализ данных и выводы: И.О. Фамилия – %;
4. Вклад в подготовку рукописи: И.О. Фамилия – %.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ

УДК 796.02

Исследование показателей функций почек для определения устойчивости водолазов к гипоксической гипоксии

Study of kidney function indices to determine the resistance of divers to hypoxic hypoxia

Д. П. Зверев, А. А. Мясников, А. Ю. Шитов, А. Н. Андрусенко, В. И. Чернов,
И. Р. Кленков, З. М. Исрафилов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Dmitriy P. Zverev, Aleksey A. Myasnikov, Arseniy Yu. Shitov, Andrey N. Andrusenko,
Vasilii I. Chernov, Ilyas R. Klenkov, Zagir M. Israfilov
S.M.Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Резюме

Цель работы: с помощью пероральных нагрузочных почечных проб выявить изменения функций почек и водно-электролитного обмена у водолазов с разной исходной устойчивостью к гипоксической гипоксии.

Материалы и методы. Проведено обследование 44 мужчин. У всех испытуемых оценивалась исходная устойчивость к гипоксической гипоксии. Для определения состояния функций почек были проведены пероральные нагрузочные почечные пробы.

Результаты и их обсуждение. Для отбора водолазов необходимо проводить пероральные нагрузочные пробы с водой, 10 % раствором хлористого калия и 7,5 % раствором лактата кальция. У водолазов, имеющих низкую и среднюю устойчивость к гипоксической гипоксии, отмечается ухудшение кальций- и калийуретической функции почек после пероральных нагрузочных почечных проб.

Summary

Purpose of the research: using preoral stress kidney tests to reveal changes in kidney function and water-electrolyte metabolism of divers with different initial resistance to hypoxic hypoxia.

Materials and methods. A survey of 44 men was carried out. All subjects were evaluated for initial resistance to hypoxic hypoxia. Preoral kidney stress tests were performed to determine the status of kidney function.

Results and its discussion. For the selection of divers, it is necessary to carry out preoral stress tests with water, 10% potassium chloride solution and 7.5% calcium lactate solution. Divers with low and medium resistance to hypoxic hypoxia have a deterioration in the calcium and potassium uretic function of the kidneys after preoral stress renal tests.

Ключевые слова: морская медицина, водолаз, гипоксическая гипоксия

Keywords: marine medicine, diver, hypoxic hypoxia.

Введение

Необходимость определения устойчивости к гипоксической гипоксии (ГГ) обусловлена высокой частотой развития её острой формы при подводных погружениях и подъёмах на высоту [1 с. 28-30; 2 с. 129-130]. Вместе с этим методика, используемая для определения устойчивости водолазов к ГГ, разработанная около 20 лет назад, нуждается в корректировке^{2,3,4}.

²Инструкция о порядке медицинского освидетельствования водолазного состава Военно-Морского Флота, Главное Командование ВМФ, 2003 г, 10 с.

Цель исследования

С помощью пероральных нагрузочных почечных проб выявить изменения функций почек и водно-электролитного обмена у водолазов с разной исходной устойчивостью к гипоксической гипоксии.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 44 мужчин в возрасте 19-23 лет, признанных годными к водолазным спускам по состоянию здоровья.

Результаты и их обсуждение

В результате определения устойчивости к гипоксической гипоксии выявлено, что из 44 обследованных водолазов 15 имели высокую устойчивость (34,1 %).

Таблица 1

Расчетные значения функций выделительной системы водолазов, имевших различную устойчивость к гипоксической гипоксии, усл.ед (M, SD)

Table 1

The calculated values of the functions of the excretory system of divers with different resistance to hypoxic hypoxia, conventional units (M, SD)

Устойчивость водолазов к гипоксической гипоксии	ИФАП, усл.ед. (1-я серия исследований)		ИВАП, усл.ед. (2-я серия исследований)		ИКАП, усл.ед. (3-я серия исследований)		ИКФП, усл.ед. (4-я серия исследований)	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Высокая устойчивость (n=15)	5,84	0,6	0,94	0,33	4,5	0,72	1,29	0,4
Средняя и низкая устойчивость (n=29)	4,84*	0,73	0,45*	0,57	2,04*	1,38	0,25*	0,78

* - различие значимо по сравнению с группой, имевшей высокую устойчивость, $p < 0,001$

* - the difference is significant compared with the group that had high stability, $p < 0,001$

Заключение

Проведенные исследования показали перспективность определения калий- и кальцийуретической функции почек у водолазов.

Выводы

1. У водолазов, имеющих низкую и среднюю устойчивость к гипоксической гипоксии, после проведения пероральных нагрузочных проб отмечается ухудшение кальций- и калийуретической функции почек, проявляющееся сниженным выведением с мочой кальция и калия;

Список литературы

1. Семенцов В. Н., Иванов И. В. Функциональные тесты как важное направление сохранения здоровья водолазов // Медицина труда и промышленная экология. 2019, Т. 59, № 9, С. 745-746. [Sementsov V. N., Ivanov I. V. Functional tests as an important direction of

³Постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 года № 565 «Об утверждении положения о военно-врачебной экспертизе».

⁴Приказ Министра обороны Российской Федерации от 20 октября 2014 года № 770 «О мерах по реализации в Вооружённых Силах Российской Федерации правовых актов по вопросам проведения военно-врачебной экспертизы».

divers' health preservation. Russian journal of occupational health and industrial ecology, 2019, Vol. 59, No 9, pp. 745-746 (In Russ.). DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-745-746.

2. Мясников А. П. Медицинское обеспечение водолазов, аквалангистов и кессонных рабочих (издание второе, дополненное и переработанное) Л., Медицина, 1977, 208 с. [Myasnikov A. P. Medical support for divers, scuba divers and caisson workers (second edition, supplemented and revised), L., Medicine, 1977, 208 p. (In Russ.)].

3. Мясников А. А., Согрин Ю. Н., Шитов А. Ю., Падалка О. И., Старков А. В., Старовойт А. В. Экскреторная функция почек у испытуемых, имеющих различную устойчивость к декомпрессионной болезни. // Учёные записки Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И. П. Павлова. 2006. Т. 13, № 4, С.91-94. [Myasnikov A. A., Sogrin Yu. N, Shitov A. Yu., Padalka O. I., Starkov A. V., Starivoyt A. V. Excretory function of kidneys in subjects with varying human stability decompression illness. The scientific notes of the Pavlov University. 2006, Vol. 13, No 4, pp. 91-94. (In Russ.)].

4. Greensmith J. E. Hyperbaric oxygen reverses organ dysfunction in severe anemia / J.E. Greensmith, J.S. Cooper, Anesthesiology, 2000, Т. 93(4), pp. 1149-1152. DOI: 10.1097/00000542-200010000-00044.

Сведения об авторах

Зверев Дмитрий Павлович, кандидат медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры (физиологии подводного плавания) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, телефон 8-981-811-57-78 (моб). 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева 6. Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, кафедра (физиологии подводного плавания). SPIN: 7570-9568, ORCID 0000-0003-3333-6769. Электронная почта z.d.p@mail.ru

Шитов Арсений Юрьевич, кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, старший преподаватель кафедры (физиологии подводного плавания) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, телефон 8-911-707-87-80 (моб.). 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева 6. Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, кафедра (физиологии подводного плавания). *Ответственный за переписку с оргкомитетом.* SPIN: 7390-1240, ORCID 0000-0002-5716-0932, Web of Science Researcher ID: O-3730-2017. Электронная почта arseniyshitov@mail.ru

Вклад авторов в подготовку статьи:

1. Вклад в концепцию и план исследования: Шитов А.Ю. – 40%, Мясников А.А. – 20%, Зверев Д.П. – 15%, Андрусенко А.Н. – 15%, Чернов В.И. – 10%.

2. Вклад в сбор данных: Зверев Д.П. – 20%, Шитов А.Ю. – 20%, Андрусенко А.Н. – 20%, Мясников А.А. – 15%, Чернов В.И. – 15%, Кленков И.Р. – 5%, Исрафилов З.М. – 5%.

3. Вклад в анализ данных и выводы: Мясников А.А. – 20%, Шитов А.Ю. – 20%, Зверев Д.П. – 15%, Андрусенко А.Н. – 10%, Чернов В.И. – 10%, Кленков И.Р. – 15%.

4. Вклад в подготовку рукописи: Шитов А.Ю. – 25%, Зверев Д.П. – 15%, Мясников А.А. – 15%, Андрусенко А.Н. – 15%, Чернов В.И. – 10%, Кленков И.Р. – 10%, Исрафилов З.М. – 10%.