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

Периодическое теоретическое и научно-практическое издание

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ.
Электронное издание

* * *

JOURNAL OF NEW MEDICAL TECHNOLOGIES,
eEdition

№1, Том 17, 2023 г.

16+

RUSSIA, TULA

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ
Journal of New Medical Technologies. eJournal

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

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 22.10.2022 - п. 522

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).
Ответственный секретарь: Е.В. Дронова
Компьютерный дизайн, верстка и правка: С.Ю. Светлова

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, нервные болезни, стоматология, хирургия, ревматология, пульмонология, 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, группы:
клиническая медицина;
профилактическая медицина;
медико-биологические науки.

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: 14.03.2023

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ
Journal of New Medical Technologies, eEdition

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 22.10.2022 - п. 522

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

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович	д.м.н., профессор, руководитель научно-образовательного центра новых медицинских технологий медицинского института, Тульского государственного университета (Тула)
Зам. главного редактора:	
Хромушин Виктор Александрович	д.б.н., к.т.н., Тульская региональная общественная организация содействия развитию науки и техники "Академия медико-технических наук"

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, и.о. 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"
Зарубина Татьяна Васильевна	член-корр. РАН, 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)
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., ведущий научный сотрудник лаборатории фитофармакологии и хронопатологии ИБМИ ВНЦ РАН (Владикавказ)
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 анестизиолог-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., АНО НОЦ ИМ "ФАРМА-2030" (Москва)
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 медицинского 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)

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова
Компьютерный дизайн, верстка и правка: С.Ю. Светлова

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 "Пропедевтика внутренних болезней" медицинского института Тульского государственного университета
Марийко Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры "Хирургические болезни" медицинского института Тульского государственного университета (Тула)
Мидленко Владимир Ильич — д.м.н., профессор, директор Института медицины, экологии и физической культуры, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии и реанимации, травматологии и ортопедии, урологии ФГБОУ УлГУ (Ульяновск)
Минаков Евгений Иванович — д.т.н., профессор, начальник медицинского информационно-аналитического центра Тульского государственного университета (Тула)
Чамсутдинов Наби Умматович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии Дагестанского государственного университета (Махачкала)
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)

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

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ЭЛЕКТРОННОЕ ИЗДАНИЕ
Journal of New Medical Technologies, eEdition

2023, Volume 17, issue 1; DOI 10.24412/issn.2075-4094 N 1, Том 17, 2023 г.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
CLINICAL MEDICINE

ДУНАЕВ С.А., ПРОХОРОВА Е.В., АФАНАСЬЕВА А.В., УЛЯШЕВА Ж.А., БОРИСОВ В.В., ПУСТОХИНА И.Г.
НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА РЕЖУЩУЮ СПОСОБНОСТЬ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО РОТАЦИОННОГО ИНСТРУМЕНТА (обзорная статья) 7
DUNAEV S.A., PROKHOROVA E.V., AFANASYEVA A.V., ULYASHEVA Z.A., BORISOV V.V., PUSTOKHINA I.G.
NEGATIVE EFFECT OF STERILIZATION PROCESSES ON THE CUTTING ABILITY OF ENDODONTIC ROTARY INSTRUMENTS (review article)

БАРОЕВА М.Д., ПОПОВА Л.С., ДАТИЕВА Ф.С., ЦАЛЛАГОВА Л.В.
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СНА И ХРОНОТИПА ПО МЮНХЕНСКОМУ ОПРОСНИКУ У БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ 12
BAROEVA M.D., POPOVA L.S., DATIEVA F.S., TSALLAGOVA L.V.
FEATURES OF SLEEP INDICATORS AND CHRONOTYPE ACCORDING TO THE MUNICH QUESTIONNAIRE IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF MISCARRIAGE

РЕВАЗОВ Е.Б., ХУТИЕВ Ц.С., БЕСЛЕКОЕВ У.С., АРДАСЕНОВ Т.Б.
СЛУЧАЙ МАКРОКИСТОЗНОЙ СЕРОЗНОЙ ЦИСТАДЕНОМЫ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЁННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ 19
REVAZOV E.B., KHUTIEV TS.S., BESLEKOEV U.S., ARDASENOV T.B.
A CASE OF MACROCYSTOUS SEROUS CYSTIC ADENOMA OF THE HEAD OF PANCREAS, COMPLICATED WITH MECHANICAL JAUNDICE AND DEVELOPMENT OF THE SYNDROME GIYENS-BARRE IN POSTOPERATIVE PERIOD

СТУДЕНИКИН Р.В., МАМЕДОВ А.А.
ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС «*DR. STUDENT*» – ОНЛАЙН ПОМОЩНИК ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ СРОКОВ НАГРУЗКИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИЕЙ НА ДЕНТАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ 24
STUDENIKIN R.V., MAMEDOV A.A.
THE SOFTWARE PACKAGE "DR. STUDENT" – ONLINE ASSISTANT FOR DETERMINING THE TIMING OF LOADING OF AN ORTHOPEDIC STRUCTURE ON DENTAL IMPLANTS

МАЛЮТИНА Е.А., ТОКАРЕВА С.В.
ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (обзор литературы) 30
MALYUTINA E.A., TOKAREVA S.V.
EFFECTS OF STRESS AND GASTROINTESTINAL DISORDERS ON THE PROGRESSION OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES (literature review)

МАЛЮТИНА Е.А., ХАДАРЦЕВА К.А.
РАННЯЯ ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У СТУДЕНТОК 40
MALYUTINA E.A., KHADARTSEVA K.A.
EARLY PREVENTION OF MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN FEMALE STUDENTS

ТОКАРЕВ А.Р., БРОСАЛОВ А.С., КРИЦИН Д.А., ЧЕРНОВ М.П., ТОКАРЕВА С.В., МАЛЮТИНА Е.А., ГЛАДКИХ К.Г.
ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ТЕСТ С ТРАНЗИТОРНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ (случай из практики) 44
TOKAREV A.R., BROSALOV A.S., KRITSIN D.A., CHERNOV M.P., TOKAREVA S.V., MALYUTINA E.A., GLADKIKH K.G.
HEMODYNAMIC TEST WITH TRANSIENT NORMOBARIC HYPOXIA AS A WAY TO ASSESS RESISTANCE TO HYPOXIA IN A PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (case from practice)

ДЗАСОХОВ А.С., КОСТИН А.А., АСТАШОВ В.Л., АНДРЕЕВА М.А., ТУРИЕВ А.В. , УСКОВ А.Д.
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ «ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ» 50
DZASOKHOV A.S., KOSTIN A.A., ASTASHOV V.L., ANDREEVA M.A., TURIEV A.V., USKOV A.D.
PRELIMINARY RESULTS OF AN OPEN PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED PHASE II TRIAL "INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE IN THE TREATMENT OF PRIMARY OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS"
БОРОВКОВА Л.В., КОЛОБОВА С.О., АНДОСОВА Л.Д., ШАХОВА К.А., ТИХОМИРОВА Ю.Р.
СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА В КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕГО КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 59
BOROVKOVA L.V., KOLOBOVA S.O., ANDOSOVA L.D., SHAKHOVA K.A., TIKHOMIROVA Yu.R.
CONTENT OF ENDOTHELIN IN THE BLOOD IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА
PROPHYLACTIC MEDICINE

ЯНГИРОВА Э.Х., ФРОЛОВА О.А.
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОСТРЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И СОЦИАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ 65
YANGIROVA E.H., FROLOVA O.A.
HYGIENIC ASSESSMENT OF EATING BEHAVIOR OF POST-REPRODUCTIVE WOMEN DEPENDING ON AGE AND SOCIAL STATUS

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ
MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

КОКОЕВ Л.А., ТОМАЕВА К.Г.
ИЗУЧЕНИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННОГО *N*-НИТРОЗОДИЭТИЛАМИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 73
KOKOEV L.A., TOMAEVA K.G.
STUDY OF THE MODEL FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPMENT OF LIVER CANCER INDUCED BY N-NITROZODIETHYLAMINE IN THE EXPERIMENT
ВАГИН Ю.Е.
ДИСКРЕТНОСТЬ ПОВЕДЕНИЯ И НЕПРЕРЫВНОСТЬ НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ УМСТВЕННОЙ И ДВИГАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ 79
VAGIN YU.E.
DISCRETE BEHAVIOR AND CONTINUITY OF THE BODY TENSION DURING MENTAL AND SPORTS ACTIVITIES
ФУДИН Н.А., ВАЛЕНТИНОВ Б.Г., ТОКАРЕВ А.Р., ДАТИЕВА Ф.С.
ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В СОЧЕТАНИИ С ТРИПТОФАНОМ ПРИ СПОРТИВНОМ СТРЕССЕ 86
FUDIN N.A., VALENTINOV B.G., TOKAREV A.R., DATIEVA F.S.
TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION IN COMBINATION WITH TRYPTOPHAN FOR SPORTS STRESS
ВЕНЕВЦЕВА Ю.Л., МЕЛЬНИКОВ А.Х., ПРОХОРОВ Д.Ю.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И РЕЗУЛЬТАТОВ ПСИХОМЕТРИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ЗАНИМАЮЩИХСЯ РАЗНЫМИ ВИДАМИ СПОРТА 92
VENEVTSEVA YU.L., MELNIKOV A.CH., PROKHOROV D.YU.
ASSOCIATION BETWEEN AUTONOMIC STATUS FEATURES AND PSYCHOMETRIC TESTING RESULTS IN YOUNG MEN HAVE ENGAGEDIN DIFFERENT SPORT ACTIVITIES

ГРИШЕЧКИНА И.А., ЛОБАНОВ А.А., АНДРОНОВ С.В., ФЕСЮН А.Д., НИКИТИН М.В. , ПАВЛОВСКИЙ С.А.
СРАВНЕНИЕ ОЖИДАЕМОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА 98
GRISHECHKINA I.A., LOBANOV A.A., ANDRONOV S.V., FESYUN A.D., NIKITIN M.V., PAVLOVSKYII S.A.
COMPARISON OF THE EXPECTED EFFICIENCY OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME IN THE CONDITIONS OF POLYCLINIC AND THERAPEUTIC HOSPITAL
ТРЕФИЛОВА И.Л.
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЧИТЕЛЕЙ МЛАДШИХ КЛАССОВ (краткое сообщение) 107
TREFILOVA I.L.
PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY SCHOOL TEACHERS (short message)
СКУПНЕВСКИЙ С.В., ИВАНОВ Д.В.
ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛЮМИНИЯ И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА (обзорная статья) 110
SKUPNEVSKIY S.V., IVANOV D.V.
THE EFFECT OF ALUMINUM AND ITS COMPOUNDS ON THE FUNCTIONS OF HUMAN ORGANS AND TISSUES (review article)
РЕДЬКО А.А., ИВАНОВ Д.В.
О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (научный обзор литературы) 125
REDKO A.A., IVANOV D.V.
ABOUT MECHANISM OF ACTION OF MODERN IMMUNOBIOLOGICAL MEDICATIONS (scientific review of the literature)
КУЛЬЧИЦКАЯ Д.Б., ФЕСЮН А.Д., АПХАНОВА Т.В., АГАСАРОВ Л.Г., КОНЧУГОВА Т.В., СТЯЖКИНА Е.М., МОРУНОВА В.А.
ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (лазеротерапия, прессотерапия, роботизированная механотерапия с биологической обратной связью) 148
KULCHITSKAYA D.B., FESYUN A.D., APKHANOVA T.V., AGASAROV L.G., KONCHUGOVA T.V., STYAZHKINA E.M., MORUNOVA V.A.
PROGRAMS OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH POST-THROMBOPHLEBITIC SYNDROME OF THE LOWER EXTREMITIES
МАКСИМ О.В., ТАРУМОВ Д.А., БОГДАНОВСКАЯ А.С.
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы) 154
MAKSIM O.V., TARUMOV D.A., BOGDANOVSCAYA A.S.
PSYCHOLOGICAL FACTORS RESULTING IN FORMATION OF THE EATING DISORDERS AND POSSIBILITIES FOR THEIR CORRECTION (literature review)
МОРОЗОВ В.Н., МОРОЗОВА Е.Н.
ВЛИЯНИЕ 60-ТИ ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ЭНДОКРИНОЦИТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС 168
MOROZOV V.N., MOROZOVA E.N.
INFLUENCE OF 60-DAY ADMINISTRATION OF SODIUM BENZOATE ON THE ULTRASTRUCTURE OF ENDOCRINOCYTES OF THE RAT'S ADRENAL CORTEX
ТАДТАЕВА Д.Я., БУРДУЛИ Н.М., ИВАНОВ Д.В., АЛИКОВА С.К., РАНЮК Л.Г.
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСТКОВИДНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ 174
TADTAEVA D.Y., BURDULI N.M., IVANOV D.V., ALIKOVA C.K., RANUK L.G.
NEW APPROACHES TO POSTCOVID REHABILITATION

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-1 EDN LAAFXS **

НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ НА РЕЖУЩУЮ СПОСОБНОСТЬ ЭНДОДОНТИЧЕСКОГО РОТАЦИОННОГО ИНСТРУМЕНТА
(обзорная статья)

С.А. ДУНАЕВ, Е.В. ПРОХОРОВА, А.В. АФАНАСЬЕВА, Ж.А. УЛЯШЕВА, В.В. БОРИСОВ, И.Г. ПУСТОХИНА

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, институт стоматологии им. Е.В. Боровского, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия, e-mail: karapeta@yandex.ru

Аннотация. В настоящее время опубликовано множество научных статей о влиянии стерилизации на режущую способность эндодонтического инструмента Процессы автоклавирования и химической стерилизации не проходят бесследно, они становятся причинами возникновения коррозии, а также механических микроповреждений инструмента, что приводит к ухудшению режущей способности и к отлому эндодонтического инструмента внутри канала зуба. Чтобы предупредить подобные исходы, были проведены ряд исследований с целью изучить процессы, происходящие при химической и физической стерилизации. Самым распространённым методом физической стерилизации является автоклавирование, проведение более чем пяти циклов значительно ухудшает режущую способность инструмента, такой инструмент необходимо утилизировать. Для подсчёта циклов и мониторинга степени изношенности инструмента стоит использовать *SafetyMemoDisk* («Ромашки»). При химической стерилизации инструмент погружается в агрессивную среду, что может привести к различным видам коррозии эндодонтичекого инструмента, в связи с чем его повторное использование становится невозможным. В качестве стерилизующей среды чаще всего используется раствор гипохлорита натрия концентрацией 4,5-5,25% . Помимо концентрации раствора важным показателем также является его *pH*. Учёные из *University of Vigo* провели ряд опытов и пришли к выводу, что снижение *pH* раствора до 10, 2с помощью соляной кислоты позволит достигнуть коррозийную стойкость инструмента уже после 20с с момента погружения в раствор, при том что при погружении инструмента в раствор с исходным *pH*-12,3 стационарное состояние не было достигнуто даже после 6000с со времени погружения. Несколько других исследований пришли к выводу, что также необходимо соблюдать короткие периоды погружения инструмента в раствор, это предупреждает возникновение поверхностной коррозии. Также ученые из Федерального университета Жуи-деФора утвердили, что термообработка инструмента перед химической стерилизацией не влияет на коррозийную стойкость инструмента. В заключение стоит отметить, что необходимо тщательно подходить к выбору эндодонтического инструмента, использовать только проверенные компании-изготовители.

Ключевые слова: стерилизация, эндодонтия, эндодонтический инструмент, автоклавирование, ротационный инструмент, коррозия

NEGATIVE EFFECT OF STERILIZATION PROCESSES ON THE CUTTING ABILITY OF ENDODONTIC ROTARY INSTRUMENTS
(Review article)

S.A. DUNAEV, E.V. PROKHOROVA, A.V. AFANASYEVA, Z.A. ULYASHEVA, V.V. BORISOV, I.G. PUSTOKHINA

Dentistry Institute named after N.E. Blokhin. E. Borovsky Institute of Dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia, Trubetskaya str. 8, p. 2, Moscow, 119991, Russia, e-mail: karapeta@yandex.ru

Abstract. At present, many scientific articles have been published about the effect of sterilization on the cutting ability of endodontic instruments Autoclaving and chemical sterilization processes do not pass without a trace, they cause corrosion as well as mechanical microdamages of the instruments, which lead to deterioration of cutting ability and to breakage of endodontic instruments inside the tooth canal. To prevent such outcomes, a number of studies have been conducted to examine the processes involved in chemical and physical sterilization. The most common physical sterilization method is autoclaving, more than five cycles significantly degrades the cutting ability of the instrument and the instrument should be discarded. SafetyMemoDisk ("Daisies") should be used to count the cycles and monitor tool wear. During chemical sterilization, the instrument is immersed in an aggressive environment that can lead to various types of corrosion on the endodontic instrument, making it im-

possible to reuse. The most commonly used sterilizing medium is sodium hypochlorite solution with a concentration of 4.5-5.25%. In addition to the concentration of the solution, the pH of the solution is also important. Several experiments conducted by scientists at the University of Vigo concluded that by lowering the pH of the solution to 10.2 with hydrochloric acid, corrosion resistance could be achieved after only 20 seconds of immersion, while immersion in a solution with an initial pH of 12.3 meant that the tool would not reach steady state even after 6000 seconds of immersion. Several other studies have concluded that it is also necessary to observe short periods of tool immersion in the solution, this prevents the occurrence of surface corrosion. Researchers from the Federal University of Jouy-de-Fore also confirmed that instrument heat treatment before chemical sterilization does not affect the corrosion resistance of the instrument. In conclusion, it is important to choose endodontic instruments carefully and use only reputable manufacturers.

Keywords: sterilization, endodontics, endodontic instrument, autoclaving, rotary instrument, corrosion.

Актуальность. Стерилизация эндодонтических инструментов необходима для его повторного использования. Стерилизацию проводят с целью уничтожения всех микроорганизмов, вирусов и спор, а также предотвращение перекрестных инфекций [19, 20]. Процесс стерилизации включает в себя несколько этапов: предварительную стерилизацию, сушку, упаковку, тепловую стерилизацию и хранение стерильного инструмента. Однако химико-механическая подготовка, процедуры очистки, химическая дезинфекция и стерилизация могут сильно влиять на механические свойства инструмента. Многие исследователи пишут о, негативном влиянии стерилизации на режущую способность эндодонтического инструмента [16, 20-23].

Перед тем, как провести обзор стоит отметить, что большая часть исследований направлены на изучение влияния автоклавирования и использование раствора гипохлорита натрия на механические свойства и коррозийную стойкость эндодонтического инструмента [15-25].

Учёные из *University of Vigo,* проводили оценку коррозионной стойкости *никель-титановых (NiTi)* эндодонтических ротационных инструментов, погруженных в 5,25% раствор *гипохлорита натрия (NaOCl)*. Проведя ряд экспериментов, они пришли к результату, что потенциал коррозии сплава *NiTi* достиг пассивной области примерно через 20 с после погружения в раствор с *pH* 10,1. После этого начального периода потенциал оставался стабильным, указывая на то, что была достигнута стабильная пассивация. Однако при *pH* 12,3 стационарное состояние не было достигнуто даже после 6000 с времени погружения. Таким образом, сплав не был устойчив в этой среде с точки зрения коррозии, можно сделать вывод, что благодаря снижению *pH* среды (в исследовании использовалась серная кислота) была достигнута коррозионная стойкость *NiTi* эндодонтического инструмента [18].

Также проводились исследования коррозийной стойкости при химической стерилизации эндодонтических файлов, изготовленных из нержавеющей стали. Проведя ряд экспериментов, ученые из *Department of Endodontics, Faculty of Dentistry, Ankara University*, пришли к выводам, что раствор из 0,2% хлоргексидина глюконата, 5,25% *NaOCl* и хлорированной соды с *гидроксидом калия (KOH)* вызывают сильную коррозию на поверхности выбранных файлов из нержавеющей стали [7].

Исследователи из Бразилии сравнивали коррозионную стойкость термообработанных (*Reciproc* и *WaveOne*) и нетермообработанных (*ProTaper* и *Mtwo*) сверхэластичных никель-титановых эндодонтических файлов при погружении в 5,25%-ный раствор гипохлорита натрия, результаты исследования показали что признаки коррозии наблюдались как в термообработанных, так и в нетеплообработанных напильниках. Из оцениваемых файлов *WaveOne* (термообработанный файл) и *ProTaper* (нетеплообработанный файл) показали самую низкую коррозионную стойкость [15].

Похожее исследование провела группа учёных из *Department of Endodontics, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania* и *EliteDentalClinic*, они провели сравнение двух групп файлов разных марок. Два нетеплообработанных никелево-титановых файла (*NiTi*) *ProTaper*, *BioRace* и три термообработанных файла *NiTi VortexBlue*, *TRUShape* и *EdgeFile X7* были погружены в 4% *NaOCl* на 5, 10 и 20 мин, а также на 1, 6 и 24 ч. Исследователи пришли к следующему выводу: файлы *EdgeFile X7* и *TRUShape* проявляют большую коррозионную склонность к *NaOCl invitro*,чем файлы *BioRace*, *ProTaper* и *VortexBlue* после длительного погружения в 4% *NaOCl*. Однако более короткие периоды погружения, которые более точно приближаются к клиническим условиям во время терапии одного корневого канала, могут не показывать поверхностную коррозию во всех экспериментальных группах [17].

В свою очередь исследователи из *School of Mining and Metallurgical Engineering, National Technical University of Athens* оценивали питтинговые и щелевые коррозионные характеристики эндодонтических напильников из нержавеющей *стали (SS)* разных сплавов (*Mani, AISI 303 SS, DentsplyMaillefer, AISI 304 SS и NiTi*) в ирригационных растворах *R-EDTA* и *NaOCl*, и пришли к выводу, что ни один материал не подвержен щелевой и питтинговой коррозии. Из этого следует вывод, что данные материалы пригодны для изготовления эндодонтических инструментов [25].

Анализируя данные из 36 статей, группа исследователей из *School o f Miningand Metallurgical Engineering, National Technical University of Athens* пришла к выводу, что изменения в эффективности резки,

происходят после пяти циклов стерилизации с помощью автоклава, для сохранения эффективности резки количество циклов автоклавированиянедолжно быть больше 5 [20]. Для подсчета циклов автоклавирования рекомендуется использовать *SafetyMemoDisk* («Ромашки»), их можно подвергать стерилизации, благодаря чему можно вести контроль износа инструмента.

Коррозия – это процесс разрушения металла, посредством его окисления, при стерилизации возникновению коррозии больше всего способствует погружение инструмента в жидкую среду. При химической стерилизации возникновение коррозии может провоцировать содержание веществ-окислителей, а при автоклавировании – сочетание действия пара при высокой температуре.

Для профилактики коррозии стоит тщательно просушивать инструмент после стерилизации, а также производить ограниченное количество циклов стерилизации.

Заключение. Делая выводы из проанализированных статей, можно утверждать, что наиболее устойчивым к коррозии является ротационный инструмент изготовленный из *NiTi* сплава и различных сплавов нержавеющей стали. Также при автоклавировании необходимо вести учёт циклов стерилизации, поскольку после каждого цикла инструмент приобретает необратимые механические изменения и после 5 цикла не рекомендуется к использованию. Подсчет циклов можно вести, используя *SafetyMemoDisk* («Ромашки»), их можно подвергать стерилизации, благодаря чему можно вести контроль износа инструмента.

Литература

1. Базикян Э.А. Особенности дезинфекции и стерилизации в стоматологии: учеб. пособие. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 63 с.
2. Девятникова В.Г., Манак Т.Н. Влияние процедуры автоклавированияна прочностные характеристики вращающихся никель-титановых эндодонтических инструментов // Современная стоматология. 2019. №. 2 (75). С. 75–81.
3. Кузнецова М.Ю. Выбора методов стерилизации эндодонтического инструментария // Труды Международного симпозиума «Надежность и качество». 2015. №1. С. 367–368.
4. Кузнецова М.Ю. Совершенствование дезинфекционных и стерилизационных мероприятий в учреждениях стоматологического профиля. Москва, 2011. 123 с.
5. Мороз Б.Т., Мироненко О.В. Особенности дезинфекции и стерилизации в амбулаторной стоматологии. М.: Человек, 2008. 52 с.
6. Николаев А.И., Цепов Л.М., Михеева Е.А. Санитарно-гигиенический режим в терапевтических стоматологических кабинетах (отделениях). МЕДпресс-информ, 2010. 165 с.
7. Севбитов А.А., Кузнецова М.М., Васильев Ю.Ю., Браго А.А., Матвеева Е.Е. Влияние методов предстерилизационной очистки и стерилизации на функциональные свойства эндодонтического инструментария // Эндодонтия Today. 2016. Т. 14, №1. С. 14–16.
8. Девятникова В.Г., Манак Т.Н. Влияние процедуры автоклавированияна прочностные характеристики вращающихся никель-титановых эндодонтических инструментов // Современная стоматология. 2019. №2 (75). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-protsedury-avtoklavirovaniyana-prochnostnye-harakteristiki-vraschayuschihsya-nikel-titanovyh-endodonticheskih-instrumentov (дата обращения: 16.11.2022).
9. Тишков Д.С. Сравнительный анализ стерилизации инструментов в эндодонтии // Региональный вестник. 2020. №. 6. С. 21–22.
10. Толмачева А.С., Кислицына Г.А., Тё Е.А. Современные методы дезинфекции в эндодонтии. Стоматология: образование, наука и практика, 2018. С. 199–203.
11. Федотова Ю.М., Матвеева Д.А. Дезинфекция и стерилизация в стоматологии. Требования к стерилизации // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 6. С. 38–39.
12. Филатов Н.Н., Кузнецова М.Ю., Севбитов А.В. Сравнительный анализ коррозийной активности дезинфекционных средств // Дезинфекционное дело. 2010. № 2. С. 34–35.
13. Хабадзе З.С. Изменение кристаллической решетки никель-титановых эндодонтических инструментов в результате автоклавирования // Эндодонтия Today. 2020. Т. 17, № 1. С. 33–36.
14. Кузнецова М.Ю. Выбора методов стерилизации эндодонтического инструментария // НиКа. 2015. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vybora-metodov-sterilizatsii-endodonticheskogo-instrumentariya (дата обращения: 16.11.2022).
15. Akman A.A., Dartar Oztan M., Bilgiç S. Corrosion rates of stainless-steel files in different irrigating solutions // International endodontic journal. 2002. Т. 35, № 8. С. 655–659.
16. Bulem Ü.K., Kececi A.D., Guldas H.E. Experimental evaluation of cyclic fatigue resistance of four different nickel-titanium instruments after immersion in sodium hypochlorite and/or sterilization // Journal of Applied Oral Science. 2013. Т. 21. С. 505–510.

17. Costa T.D. Silva E.D.F.E., Caetano P.L., Campos M.J.D.S., Resende L.M., Machado A.G., do Carmo A.M.R. Corrosion resistance assessment of nickel-titanium endodontic files with and without heat treatment // Restorative Dentistry & Endodontics. 2021. Т. 46, № 1. P. 101–102.

18. Darabara M., Bourithis L., Zinelis S., Papadimitriou G.D. Susceptibility to localized corrosion of stainless steel and NiTi endodontic instruments in irrigating solutions // International endodontic journal. 2004. Т. 37, № 10. С. 705–710.

19. Dioguardi M. Arena C., Sovereto D., Aiuto R., Laino L., Illuzzi G., Laneve E., Raddato B., Caponio V.C.A., Dioguardi A., Zhurakivska K., Troiano G., Lo Muzio L. Influence of sterilization procedures on the physical and mechanical properties of rotating endodontic instruments: a systematic review and network meta-analysis // Frontiers in Bioscience-Landmark. 2021. Т. 26, № 12. S. 1697–1713.

20. Dioguardi M. Laneve E., Di Cosola M., Cazzolla A.P., Sovereto D., Aiuto R., Laino L., Leanza T., Alovisi M., Troiano G., Lo Muzio L. The effects of sterilization procedures on the cutting efficiency of endodontic instruments: A systematic review and network meta-analysis // Materials. 2021. Т. 14, № 6. С. 1559.

21. Hurtt C.A., Rossman L.E. The sterilization of endodontic hand files //Journal of endodontics. 1996. Т. 22, № 6. С. 321-322.

22. Johnson M.A. Primack P.D., Loushine R.J., Craft D.W. Cleaning of endodontic files, Part I: The effect of bioburden on the sterilization of endodontic files // Journal of endodontics. 1997. Т. 23, № 1. С. 32–34.

23. Lin J.H.H., Karabucak B., Lee S. M. Effect of sodium hypochlorite on conventional and heat-treated nickel-titanium endodontic rotary instruments–an in vitro study // Journal of Dental Sciences. 2021. Т. 16, № 2. С. 738–743.

24. Raju T. Garapati S., Agrawal R., Reddy S., Razdan A., Kumar S.K. Sterilizing Endodontic Files by four different sterilization methods to prevent cross-infection-An In-vitro Study // Journal of international oral health: JIOH. 2013. Т. 5, № 6. С. 108.

25. Topuz O. Aydin C., Uzun O., Inan U., Alacam T., Tunca Y.M. Structural effects of sodium hypochlorite solution on RaCe rotary nickel-titanium instruments: an atomic force microscopy study // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2008. Т. 105, № 5. С. 661–665.

References

1. Bazikyan EA. Osobennosti dezinfekcii i sterilizacii v stomatologii: ucheb. Posobie [Features of disinfection and sterilization in dentistry: textbook. stipend]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016.

2. Devyatnikova VG, Manak TN. Vliyanie procedury avtoklavirovaniyana prochnostnye harakteristiki vrashchayushchihsya nikel'-titanovyh endodonticheskih instrumentov [Influence of autoclaving procedure on strength characteristics of rotating nickel-titanium endodontic instruments]. Sovremennaya stomatologiya. 2019;2 (75):75-81. Russian.

3. Kuznecova MYU. Vybora metodov sterilizacii endodonticheskogo instrumentariya [Selection of methods of sterilization of endodontic instruments]. Trudy Mezhdunarodnogo simpoziuma «Nadezhnost' i kachestvo». 2015;367-8. Russian.

4. Kuznecova MYU. Sovershenstvovanie dezinfekcionnyh i sterilizacionnyh meropriyatij v uchrezhdeniyah stomatologicheskogo profilya [Improvement of disinfection and sterilization measures in dental institutions]. Moscow; 2011. Russian.

5. Moroz BT, Mironenko OV. Osobennosti dezinfekcii i sterilizacii v ambulatornoj stomatologii [Features of disinfection and sterilization in outpatient dentistry]. CHelovek; 2008. Russian.

6. Nikolaev AI, Cepov LM, Miheeva EA. Sanitarno-gigienicheskij rezhim v terapevticheskih stomatologicheskih kabinetah (otdeleniyah) [Sanitary and hygienic regime in therapeutic dental offices (departments)]. MEDpress-inform; 2010. Russian.

7. Sevbitov A, Kuznecova M, Vasil'ev YU, Brago A, Matveeva E. Vliyanie metodov predsterilizacionnoj ochistki i sterilizacii na funkcional'nye svojstva endodonticheskogo instrumentariya [Influence of pre-sterilization cleaning and sterilization methods on the functional properties of endodontic instruments]. Endodontiya Today. 2016;14(1):14-6. Russian.

8. Devyatnikova VG, Manak TN. Vliyanie procedury avtoklavirovaniyana prochnostnye harakteristiki vrashchayushchihsya nikel'-titanovyh endodonticheskih instrumentov [Influence of autoclaving procedure on strength characteristics of rotating nickel-titanium endodontic instruments]. Sovremennaya stomatologiya. 2019;2 (75). Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-protsedury-avtoklavirovaniyana-prochnostnye-harakteristiki-vraschayuschihsya-nikel-titanovyh-endodonticheskih-instrumentov (data obrashcheniya: 16.11.2022). Russian.

9. Tishkov DS. Sravnitel'nyj analiz sterilizacii instrumentov v endodontii [Comparative analysis of sterilization of instruments in endodontics]. Regional'nyj vestnik. 2020;6:21-2. Russian.

10. Tolmacheva AS, Kislicyna GA, Tyo EA. Sovremennye metody dezinfekcii v endodontii [Modern methods of disinfection in endodontics]. Stomatologiya: obrazovanie, nauka i praktika. 2018;199-203. Russian.

11. Fedotova YUM, Matveeva DA. Dezinfekciya i sterilizaciya v stomatologii. trebovaniya k sterilizacii [Disinfection and sterilization in dentistry. Sterilization requirements]. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik. 2016;6:38-9. Russian.
12. Filatov NN, Kuznecova MY, Sevbitov AV. Sravnitel'nyj analiz korrozijnoj aktivnosti dezinfekcionnyh sredstv [Comparative analysis of the corrosive activity of disinfectants]. Dezinfekcionnoe delo. 2010;2:34-5. Russian.
13. Habadze ZS. Izmenenie kristallicheskoj reshetki nikel'-titanovyh endodonticheskih instrumentov v rezul'tate avtoklavirovaniya [Crystal lattice change of nickel-titanium endodontic instruments as a result of autoclaving]. Endodontiya Today. 2020;17(1):33-6. Russian.
14. Kuznecova MYU. Vybora metodov sterilizacii endodonticheskogo instrumentariya [The choice of methods of sterilization of endodontic instruments]. NiKa. 2015. Available from: https://cyberleninka.ru/ article/n/vybora-metodov-sterilizatsii-endodonticheskogo-instrumentariya (data obrashcheniya: 16.11.2022). Russian.
15. Akman AA, Dartar Oztan M, Bilgiç S. Corrosion rates of stainless-steel files in different irrigating solutions. International endodontic journal. 2002;35(8):655-9.
16. Bulem ÜK, Kececi AD, Guldas HE. Experimental evaluation of cyclic fatigue resistance of four different nickel-titanium instruments after immersion in sodium hypochlorite and/or sterilization. Journal of Applied Oral Science. 2013;21:505-10.
17. Costa TD. Silva EDFE, Caetano PL, Campos MJDS, Resende LM, Machado AG, do Carmo AMR. Corrosion resistance assessment of nickel-titanium endodontic files with and without heat treatment. Restorative Dentistry & Endodontics. 2021;46(1).
18. Darabara M. Bourithis L, Zinelis S, Papadimitriou GD. Susceptibility to localized corrosion of stainless steel and NiTi endodontic instruments in irrigating solutions. International endodontic journal. 2004;37(10):705-10.
19. Dioguardi M. Arena C, Sovereto D, Aiuto R, Laino L, Illuzzi G, Laneve E, Raddato B, Caponio VCA, Dioguardi A, Zhurakivska K, Troiano G, Lo Muzio L. Influence of sterilization procedures on the physical and mechanical properties of rotating endodontic instruments: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2021;26(12):1697-713.
20. Dioguardi M. Laneve E, Di Cosola M, Cazzolla AP, Sovereto D, Aiuto R, Laino L, Leanza T, Alovisi M, Troiano G, Lo Muzio L. The effects of sterilization procedures on the cutting efficiency of endodontic instruments: A systematic review and network meta-analysis. Materials. 2021;14(6):1559.
21. Hurtt CA, Rossman LE. The sterilization of endodontic hand files. Journal of endodontics. 1996;22(6):321-2.
22. Johnson MA, Primack PD, Loushine RJ, Craft DW. Cleaning of endodontic files, Part I: The effect of bioburden on the sterilization of endodontic files. Journal of endodontics. 1997;23(1):32-4.
23. Lin JHH, Karabucak B, Lee S. M. Effect of sodium hypochlorite on conventional and heat-treated nickel-titanium endodontic rotary instruments–an in vitro study. Journal of Dental Sciences. 2021;16(2):738-43.
24. Raju T. Garapati S, Agrawal R, Reddy S, Razdan A, Kumar SK. Sterilizing Endodontic Files by four different sterilization methods to prevent cross-infection-An In-vitro Study. Journal of international oral health: JIOH. 2013;5(6):108.
25. Topuz O. Aydin C, Uzun O, Inan U, Alacam T, Tunca YM. Structural effects of sodium hypochlorite solution on RaCe rotary nickel-titanium instruments: an atomic force microscopy study. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2008;105(5):661-5.

Библиографическая ссылка:
Дунаев С.А., Прохорова Е.В., Афанасьева А.В., Уляшева Ж.А., Борисов В.В., Пустохина И.Г. Негативное влияние процессов стерилизации на режущую способность эндодонтического ротационного инструмента (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-1.pdf (дата обращения: 12.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-1. EDN LAAFXS*
Bibliographic reference:
Dunaev SA, Prokhorova EV, Afanasyeva AV, Ulyasheva ZA, Borisov VV, Pustokhina IG. Negativnoe vlijanie processov sterilizacii na rezhushhuju sposobnost' jendodonticheskogo rotacionnogo instrumenta (obzornaja stat'ja) [Negative effect of sterilization processes on the cutting ability of endodontic rotary instruments (review article)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 12];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-1.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-1. EDN LAAFXS
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf
**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 618.39-613.7 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-2 EDN ZUPQQQ **

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СНА И ХРОНОТИПА ПО МЮНХЕНСКОМУ ОПРОСНИКУ У БЕРЕМЕННЫХ С РИСКОМ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

М.Д. БАРОЕВА[*,**], Л.С. ПОПОВА[**], Ф.С. ДАТИЕВА[**], Л.В. ЦАЛЛАГОВА[**]

[*] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия*
[**] *Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, 362027, Россия*

Аннотация. ***Цель исследования*** – определение качества показателей сна и особенностей хронотипа у женщин с риском невынашивания беременности в сравнении с контролем (здоровые девушки и беременные). ***Материалы и методы исследования.*** Обследовано 120 относительно здоровых девушек, 77 женщин с физиологической беременностью, 101 пациентка с риском невынашивания беременности в анамнезе. Статанализ проводили методами вариационной статистики (*Statistica* 10.0), использовали, критерий Вилкоксона, между независимыми группами – критерий Колмогорова-Смирнова, в группе беременных – коэффициент Спирмана. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. ***Результаты и их обсуждение.*** При физиологической гестации во всех трех триместрах сохраняется хронотип, присущий здоровым девушкам. У беременных с риском НБ в I триместре отмечен «*slightly late*» хронотип, во II и III триместрах на фоне профилактической терапии отмечен уже «*intermediate*» хронотип, как мы полагаем, более физиологичный. В группах женщин с риском НБ присутствует выраженный «джетлаг». ***Выводы.*** При риске невынашивания беременности выявлены изменения показателей сна, находящихся в прямой зависимости от выработки экстрапинеального мелатонина. Беременным женщинам из группы риска невынашивания целесообразно проводить анкетирование по Мюнхенскому опроснику с целью оценки качества сна и риска развития осложнений, т.к. характер основных показателей сна и хронотипа позволяет судить о степени выраженности «джетлага» (десинхроноза).

Ключевые слова: беременность, сон, хронотип, джетлаг, риск невынашивания беременности

FEATURES OF SLEEP INDICATORS AND CHRONOTYPE ACCORDING TO THE MUNICH QUESTIONNAIRE IN PREGNANT WOMEN AT RISK OF MISCARRIAGE

M.D. BAROEVA[*,**], L.S. POPOVA[**], F.S. DATIEVA[**], L.V. TSALLAGOVA[**]

[*] *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North Ossetian State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 40, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362019, Russia*
[**] *Institute of Biomedical Research- the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, 47, Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362027, the Russian Federation*

Abstract. ***The aim of the study*** was to determine the quality of sleep indicators and chronotype features in women at risk of miscarriage compared with controls (healthy girls and pregnant women). ***Materials and methods of research***. 120 relatively healthy girls, 77 women with physiological pregnancy, 101 patients with a history of miscarriage were examined. The statistical analysis was carried out by methods of variational statistics (Statistica, 10.0), the Wilcoxon criterion was used, the Kolmogorov–Smirnov criterion was used between independent groups, and the Spearman coefficient was used in the pregnant group. The critical level of significance when testing statistical hypotheses in this study was assumed to be 0.05. ***Results and their discussion***. With physiological gestation, the chronotype inherent in healthy girls is preserved in all three trimesters. In pregnant women at risk of NB, a "slightly late" chronotype was noted in the first trimester, in the II and III trimesters, against the background of preventive therapy, an "intermediate" chronotype was already noted, as we believe, more physiological. In groups of women at risk of NB, there is a pronounced "jetlag". ***Conclusions***. At the risk of miscarriage, changes in sleep indicators were revealed, which are directly dependent on the production of extrapineal melatonin. It is advisable for pregnant women at risk of miscarriage to conduct a questionnaire according to the Munich questionnaire in order to assess the quality of sleep and the risk of complications, since the nature of the main sleep indicators and chronotype allows us to judge the severity of "jetlag" (desynchronosis).

Key words: pregnancy, sleep, chronotype, jet lag, risk of miscarriage

Введение. Физиологическое течение гестационного процесса, от которого зависит уровень здоровья популяции в целом, определяется репродуктивным здоровьем женщины.

Беременность предъявляет высокие требования к организму женщины в целом. Наиболее частым аспектом нарушения развития беременности следует считать невынашивание [10]. Данную патологию гестационного процесса, возникающую с самых ранних сроков развития *фетоплацентарного комплекса* (ФПК) и до 37 недель беременности, следует считать полиэтиологичной, т.к. на ее формирование влияют социально-биологические факторы, психоэмоциональный стресс, анатомо-эндокринные нарушения функций репродуктивной системы, осложнения соматического статуса [3, 10].

Физиологическое развитие беременности обеспечивается гормональным равновесием центрального и периферического генеза. Адаптационно-приспособительное течение гестации возможно при своевременной выработке эстрогенов и прогестерона и их влияния на ЦНС [7, 21]. Поддержание гомеостаза и физиологическое развитие гестационного процесса обеспечивают центральные органы гормональной регуляции, в числе которых ведущая роль принадлежит мелатонину, определяющему синтез прогестерона и фракций эстрогенов в определенной закономерности роста срока беременности и отвечающего за процессы сна-бодрствования [6, 14].

Циркадианная выработка периферического *мелатонина* в репродуктивной системе беременной, синтезируемого в яичниках и плаценте участвует в развитии и функционировании желтого тела и физиологии развития плода [4], а также влияет на формирование супрахиазматического ядра гипоталамуса плода [1, 7]. *Мелатонин* плаценты, проникая в околоплодные воды, оказывает антиоксидантный эффект, устраняя окислительный стресс плода, а также формируя более низкий уровень СРБ и модулируя антистрессовый ответ с участием аргинина [16, 18, 20].

Весь пул *мелатонина* (пинеального и экстрапинеального) участвует в регуляции физиологического течения гестации, его дефицит провоцирует ряд осложнений, вплоть до прерывания беременности [21]. Пик выработки *мелатонина* приходится на период ночного сна, при отсутствии естественного и искусственного освещения с 02:00 до 04:00 ч. Нарушение синтеза мелатонина ведет к расстройствам сна и метаболическим нарушениям [4, 21].

Один из основных показателей физиологического течения гестации – продолжительность сна, когда происходит синхронизация процессов жизнедеятельности между организмами матери и плода, в то же время беременность - предрасполагающий фактор для расстройства сна [2, 5, 11, 12]. В условиях полноценного сна происходят активный рост плода и восстановительные процессы, позволяющие организму матери максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды [9, 14]. Существует тесная взаимосвязь между продукцией мелатонина и сонливостью в течение суток, что характерно периоду беременности независимо от времени суток. Качество сна у пациенток с риском невынашивания может определить необходимость коррекции патологии беременности мелатонином [13, 15].

Цель исследования – определение качества показателей сна и особенностей хронотипа у женщин с риском невынашивания беременности в сравнении с контролем (здоровые девушки и беременные).

Материалы и методы исследования. После получения информированного согласия обследовано 120 относительно здоровых девушек (студенток ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ, возраст – 19,6±1,56 (*M*±*SD*)), 77 женщин с физиологической беременностью (28,7±5,6 лет), 101 пациентка с невынашиванием беременности (НБ) в анамнезе (29,5±5,1 лет) (Протокол Этического комитета ИБМИ №7, 20.02.19), в весенне-летний период 2019-2020 гг. на базе женских консультаций (№ 1, 2) ГБУЗ поликлиники №1, отделения патологии беременности ГБУЗ родильного дома №2 МЗ РСО-Алания (Владикавказ, РСО-А, 43°01′00″ с. ш. 44°41′00″ в. д.).

Исследование студенток носило поперечный одномоментный характер, было обследовано 210 девушек, затем, используя рандомизацию методом последовательных номеров, выбрали 120 человек. Исследование беременных носило продольный проспективный характер без рандомизации, проводилось в период с мая по июнь однократно в сроках гестации 8-40 недель. Результаты распределялись соответственно триместру беременности. К*ритерии включения* беременных в группу здоровья – без соматической патологии и осложнений гестации, отсутствие нарушений сна, отсутствие лекарственной терапии (прием витаминного комплекса, Пр. №572н, 01.11.2012). *Критерии включения* в основную группу – беременные с риском невынашивания (наличие в анамнезе случаев невынашивания (О02.1 несостоявшийся выкидыш; О03 самопроизвольный аборт; О03.4 неполный аборт без осложнений; О03.5 полный или неуточненный аборт, осложнившийся инфекцией половых путей и тазовых органов; О03.9 полный или неуточненный аборт без осложнений; О20.0 угрожающий аборт; N96 привычный выкидыш по МКБ-10)), клиника угрозы прерывания беременности (020.0 по МКБ-10) – изменения в УЗ-картине состояния шейки матки, получавшие токолитическую терапию на протяжении II-III триместров (в соответствии с КР МЗ РФ (2021) «Выкидыш (самопроизвольный аборт)» и «Истмико-цервикальная недостаточность»); *критерии исключения* - отсутствие в анамнезе случаев невынашивания, наличие тяжелых соматических заболеваний, психических расстройств.

Таблица 1

Основные показатели сна по MCTQ (*M*±*SD*)

Характеристики сна	№	n	Триместр	Рабочие дни	Выходные дни
Время засыпания (ВЗ)	1	120		18'±13'	19'±13'
	2	13	I	23'±10'	26'±13'
	3	23	II	25'±11'	22'±08'
	4	41	III	24'±11'	31'±16'
	5	16	I	26'±11'	28'±11'
	6	36	II	34'±15'	32'±14'
	7	49	III	45'±11'**	45'±14'**
Время сна (ВС)	1	120		6 ч 48'±1 ч 12'	9 ч 30'±1 ч 42' *$^{(0,03)}$
	2	13	I	8 ч 32'±50'**	9 ч 33'±27' *$^{(0,004)}$
	3	23	II	8 ч 18'±1 ч 14'**	8 ч 37'±1 ч 19'*$^{(0,02)}$
	4	41	III	8 ч 20'±1 ч 17'**	9 ч 0'±50'*$^{(0,002)}$
	5	16	I	8 ч 11'±55'**	8 ч 16'±1 ч 02'
	6	36	II	8 ч 03'±1 ч 19'**	8 ч 38'±1 ч 02' *$^{(0,004)}$
	7	49	III	8 ч 22'±59'**	8 ч 33'±1 ч 03'
Продолжительность сна (ВЗ+ВС)	1	120		6 ч 56'±1 ч 11'	9 ч 48'±1 ч 41'$^{*(0,00)}$
	2	13	I	8 ч 56'±49'	9 ч 59'±28'*$^{(0,002)}$
	3	23	II	8 ч 43'± 1 ч 15'	8 ч 58'±1 ч 20'*$^{(0,03)}$
	4	41	III	8 ч 44'±1 ч 20'	9 ч 31'±0 ч 55'*$^{(0,001)}$
	5	16	I	8 ч 36'±41'	8 ч 42'±61'
	6	36	II	8 ч 36'±1 ч 21'	9 ч 10'±1 ч 36' *$^{(0,008)}$
	7	49	III	8 ч 53'±60'	8 ч 59'±60'
Середина сна	1	120		3 ч 48'±40'	5 ч 6'±1 ч 2'$^{*(0,00)}$
	2	13	I	2 ч 14'±12'**	2 ч 29'±7' **
	3	23	II	2 ч 11'±19'**	2 ч 14'±20' **
	4	41	III	2 ч 11'±20'**	2 ч 22'±14' **
	5	16	I	2 ч 54'±48'**	3 ч 26'±60' *$^{(0,001)}$
	6	36	II	2 ч 58'±57'**	3 ч 55'±1 ч 12' *$^{(0,008)}$
	7	49	III	3ч 04'±46'	3 ч 50'±26'*$^{(0,001)}$
«Джетлаг»	1	120		1 ч 23'±52'	
	2	13	I	16'±09'	
	3	23	II	04'±11'	
	4	41	III	11'±20'	
	5	16	I	60'±60'	
	6	36	II	59'±27'	
	7	49	III	49'±34'	
Хронотип [15]					
Середина сна ВД с коррекцией [15]	1	120		3 ч 35'±48'	*intermediate*
	2	13	I	3 ч 39'±37'	*intermediate*
	3	23	II	3 ч 55'±58'	*intermediate*
	4	41	III	3 ч 58'±53'	*intermediate*
	5	16	I	4 ч 19'±28'	*slightly late*
	6	36	II	3 ч 46'±1ч 6'	*intermediate*
	7	49	III		*intermediate*
				3 ч 43' ±43'[17 (1)]	3ч 49'± 60'[17 (2)]

Примечание: *– *p* между рабочими и выходными днями по критерию Вилкоксона при $p<0.05$, $^{**}p<0,05$ к группе 1 по критерию Колмогорова Смирнова (1 группа – здоровые девушки, 2-4 группы – здоровые беременные I-III триместра, 5-7 группы – беременные с риском НБ I - III триместра); [17 (1, 2)] – расчёт коррекции середины сна по формулам Т. Ронненберга в зависимости от различий между продолжительностью сна в РД и ВД

Респонденты отвечали на вопросы *Мюнхенского опросника* (*MCTQ*, русская версия) без оценки субъективного хронотипа, определяли показатели сна в *рабочие* (РД) и *выходные дни* (ВД), производили перерасчет: середины, продолжительности сна, время пробуждения, «джетлага».

Респондентов разделили на группы: 1 – здоровые девушки (студентки), 2-4 группы (I - III триместр - физиологическая беременность); 5-7 группы (I - III триместр - риск невынашивания в анамнезе, гипертонус матки, боли внизу живота, состояние шейки матки). В исследовании участвовали только те беременные III триместра, которые с учетом декретного отпуска не работали (ст. № 255, № 256 ТК РФ). Все беременности завершились нормальными срочными родами с рождением здоровых детей.

Статанализ проводили методами вариационной статистики (*Statistica, 10.0*), использовали показатели - среднее значение и среднеквадратичное отклонение (*M*±*SD*), критерий Вилкоксона, между независимыми группами – критерий Колмогорова-Смирнова, в группе беременных – коэффициент Спирмана. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. В табл. 1 представлены основные характеристики сна в обследованных группах.

При риске НБ в 6-ой группе (II триместр) отмечено удлинение времени засыпания с 25'±11' до 34'±15' (на 70%) в РД и на 45,4% (с 22'±08' до 32'±14') в ВД. В 7-ой группе также отмечено увеличение времени засыпания с 24'±11' до 45'±11' (на 45,2%) в РД и с 31'±16' до 45'±14' (на 45,2%) в ВД. Это может свидетельствовать о нарушении пускового циркадного механизма выработки материнского и фетоплацентарного мелатонина. Время сна у здоровых беременных в РД статистически значимо короче, чем в ВД во всех триместрах: I - 8 ч 32' к 9 ч 33' (на 12%); II - 8 ч 18' к 8 ч 37' (на 4%), III - 8 ч 20' к 9 ч (на 8%); в группе с НБ – только во II триместре (8 ч 03' к 8 ч 38', на 7%). Аналогичные изменения в РД и ВД характеризуют продолжительность сна у здоровых: на12, 3 и 9%% в I, II, III триместрах, соответственно; в группе с НБ во II триместре – почти на 7%. В группе с физиологической беременностью происходит статистически значимое смещение середины сна у здоровых небеременных женщин от 3 ч 48'±40' к полуночи (группы 2-4): в РД - в I, II, III триместрах в среднем на 42%, в ВД от 5 ч 6'±1 ч 2'– в среднем на 54,5%. При НБ (группы 5-7) в РД – в среднем на 23%, в ВД – на 27%. В III триместре в 7 группе при НБ около 40% перешли на независимый от социальной нагрузки ритм, когда сон в РД был длиннее, чем в ВД.

При оценке хронотипа у здоровых девушек, при нормальной гестации во всех триместрах выявлен промежуточный (*intermediate*) хронотип, у беременных с риском НБ в I триместре выявлен слегка поздний (*slightly late*), а во II-III триместрах промежуточный (*intermediate*) хронотипы. Поздний хронотип, по данным литературы, связан с повышенной вероятностью метаболических и клинически значимых депрессивных симптомов [11], и наших данных пока недостаточно, чтобы говорить о статистически значимых тенденциях.

Хронотип определяет характер суточного периодизма, который в данном исследовании [17] имеет четко выраженный социальный характер, но если говорить о периоде гестации, то социальное влияние сглажено (примерно равное время и продолжительность сна в РД и ВД при гестации, или в некоторых случаях, наоборот) (табл. 1). Тем не менее, у беременных с риском НБ присутствует социальный «джетлаг», его интенсивность в среднем примерно в 3 раза выше, чем при нормальной гестации. «Джетлаг» определяется по показателю скорригированной середины сна, и определяет время и, как следствие, уровень вырабатываемого мелатонина. По данным литературы выработка мелатонина наступает за 1,5-2 часа до середины сна, поэтому можно говорить, что происходит смещение времени выработки мелатонина в 5-7 группах, что приводит, по данным литературы, к снижению уровней его концентрации.

Долгое время среди некоторых авторов стоял вопрос: хронотип - это индивидуальная черта личности или текущее отражение социального режима дня [17], и сегодня многие авторы предлагают считать хронотип в современных условиях скорее, как «состояние», чем как черту личности. Тем не менее мы видим, что при групповом анализе в 1 группе и при беременности, за исключение группы 5, присутствует преимущественно один вид хронотипа. В литературе присутствуют сведения о возрастных изменения в хронотипе, что говорит о том, что «циркадные часы» - это динамическая система, которая непрерывно адаптируется к меняющимся внутренним и внешним условиям [19].

Таким образом, мы можем говорить, что при физиологической гестации во всех трех триместрах сохраняется хронотип, присущий здоровым девушкам. У беременных с риском НБ в I триместре отмечен «*slightly late*» хронотип, во II и III триместрах на фоне профилактической терапии отмечен уже «*intermediate*» хронотип, как мы полагаем, более физиологичный. Тем не менее в группах женщин с риском НБ присутствует выраженный «джетлаг», что требует дальнейшего изучения и формирования рекомендаций для его профилактики, т.к. нарушение циркадного ритма в организме беременной женщины может сопровождаться рядом осложнений (самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, ранняя неонатальная заболеваемость и смертность).

Выводы. При риске невынашивания беременности выявлены изменения показателей сна, находящихся в прямой зависимости от выработки экстрапинеального *мелатонина*, что может нарушать циркадную организацию периода гестации. Беременным женщинам из группы риска невынашивания целесообразно проводить анкетирование по Мюнхенскому опроснику с целью оценки качества сна и риска

развития осложнений, т.к. характер основных показателей сна и хронотипа у женщин с риском невынашивания беременности позволяет судить о степени выраженности развившегося десинхроноза.

Конфликт интересов. Конфликт интересов между авторами отсутствует

Литература

1. Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Мелатонин в репродукции человека // Проблемы репродукции. 2016. №1. С. 8-11. DOI: 10.17116/repro20162218-11.

2. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Расстройства сна во время беременности // Клиническая сомнология. Эффективная фармакотерапия. 2016. № 19. С. 36–43.

3. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы риска ранних потерь беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 1-11. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-11.pdf (дата обращения 26.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597

4. Голоков В. А., Шнайдер Н. А., Николаева Т. Я., Голокова Е.А., Москалева П.В., Насырова Р.Ф. Мелатонин и беременность: нейрофизиология, влияние на патологические состояния матери и плода, участие в фетальном программировании // Фундаментальная медицина. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науки». 2019. №1. С. 5–19. DOI: 10.25587/SVFU.2019.1(14).27471.

5. Голоков В.А., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Голокова Е.А., Москалева П.В., Насырова Р.Ф.Нарушение сна и беременность // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2019. №2. С. 81–93. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31316

6. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №70. С. 104–112. DOI: m.Ш37/artide_5cШ8d242a333.68376622

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

8. Кутузова Л.А., Верченко И.А., Куница В.Н., Анафиева А.Р., Ахтемова Э.Э. Особенности влияния прогестерона и эстрогенов на течение беременности и развитие плода // Наука в XXI веке: инновационный потенциал развития: сборник статей по материалам международной научно-практической конференции. 2019. С. 183–190.

9. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Сахьянова Н.Л., Бердина О.Н. Особенности паттерна сна при беременности // Вестник РАМН. 2014. №1-2. С. 3–7. DOI:10.15690/vramn.v69.i1-2.949.

10. Радзинский В.Е. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 592 с.

11. Akerstedt T., Ghilotti F., Grotta A., Zhao H., Adami H.-O., Trolle-Lagerros Y., Bellocco R. Sleep duration and mortality - Does weekend sleep matter? // J. Sleep Res. 2019. Vol. 28. P. 1–11. DOI: 10.1111/jsr.12712.

12. Antypa N., Vogelzangs N., Meesters Y., Schoevers R., Penninx B. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study // Depress. Anxiety. 2016. Vol. 33. P. 75–83. DOI: 10.1002 /da.22422.

13. Auld F., Maschauer E., Morrison I. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders // Sleep Med Rev. 2017. Vol. 34. P. 10–22. DOI: 10.1016/j.smrv.

14. Depner C., Melanson E., Eckel R., Snell-Bergeon J. K., Perreault L., Bergman B. C., Higgins J. A., Guerin M. K., Stothard E. R., Morton S. J., Wrigh t K. P. Ad libitum weekend recovery sleep fails to prevent metabolic dysregulation during a repeating pattern of insucient sleep and weekend recovery sleep // Curr. Biol. 2019. Vol. 29. P. 957–967. DOI: 10.1016 / j.cub.2019.01.069.

15. Do Amaral F.G., Andrade-Silva Wilson M.T. Kuwabara & José Cipolla-Neto. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2019. Vol.14, №4. P. 293–300. DOI: 10.1080/17446651.2019.1631158.

16. Holingue C., Owusu J.T., Feder K.A., Spira A.P. Sleep duration and C-reactive protein: Associations among pregnant and non-pregnant women // J Reprod Immunol. 2018 Vol. 128. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.jri.2018.05.003.

17. Lu Q., Zhang X., Wang Y., Li J., Xu Y., Song X., Su S., Zhu X., Vitiello M.V., Shi J., Bao Y., Lu L. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis // Sleep Med Rev. 2021. Vol. 58. P.101436. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101436.

18. Reiter R. J., Korkmaz A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology // 2014. Vol. 20, №2. P. 293–307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054.

19. Roenneberg T., Pilz L., Zerbini G., Winnebeck E. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review // Biology (Basel). 2019. Vol.12, №8(3). P. 54.

20. Solomonova E., Lee Y.E.A., Robins S., King L., Feeley N., Gold I., Hayton B., Libman E., Nagy C., Turecki G., Zelkowitz P. Sleep quality is associated with vasopressin methylation in pregnant and postpartum women with a history of psychosocial stress // Psychoneuroendocrinology. 2019. Vol. 107. P. 160–168. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.010.

21. Zeng Z., Liu F., Li S. Metabolic adaptations in pregnancy: An overview // Ann Nutr Metab. 2017. Vol.70, №1. P. 59–65. doi: 10.1159/000459633.

References

1. Absatarova JuS, Andreeva EN, Sheremet'eva EV, Grigorjan OR. Melatonin v reprodukcii cheloveka [Melatonin in human reproduction]. Problemy reprodukcii. 2016;1:8-11. DOI: 10.17116/repro20162218-11. Russian.

2. Burchakov DI, Tardov MV. Rasstrojstva sna vo vremja beremennosti [Sleep disorders during pregnancy]. Klinicheskaja somnologija. Jeffektivnaja farmakoterapija. 2016;19:36-43. EDN: WIEOVZ. Russian.

3. Volkov VG, Akhilgova ZS. Faktory riska rannih poter' beremennosti [Risk factors of early pregnancy loss]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 26];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-11.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16597.

4. Golokov VA, Shnajder NA, Nikolaeva TJ, Golokova EA, Moskaleva PV, Nasyrova RF. Melatonin i beremennost': nejrofiziologija, vlijanie na patologicheskie sostojanija materi i ploda, uchastie v fetal'nom programmirovanii [Melatonin and pregnancy: neurophysiology, influence on the pathological conditions of the mother and fetus, participation in fetal programming]. Fundamental'naja medicina. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Serija «Medicinskie nauki». 2019;1:5-19. DOI: 10.25587/SVFU.2019.1(14).27471. Russian.

5. Golokov VA, Shnajder NA, Nikolaeva TJ, Golokova EA, Moskaleva PV, Nasyrova RF. Narushenie sna i beremennost' [Sleep disorders and pregnancy]. Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Serija: Medicinskie nauki. 2019;2:81-93. DOI: 10.25587/SVFU.2019.2(15).31316. Russian.

6. Dovzhikova IV, Andrievskaja IA, Petrova KK. Receptory progesterona: reproduktivnaja rol' [Progesterone receptors: reproductive role]. Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2018;70:104-12. DOI: m.Sh37/ARTIDE_5CSH8D242A333.68376622. Russian.

7. Kutuzova LA, Verchenko IA, Kunica VN, Anafieva AR, Ahtemova JJ. Osobennosti vlijanija progesterona i jestrogenov na techenie beremennosti i razvitie ploda [Features of the effect of progesterone and estrogens on pregnancy and fetal development]. Nauka v XXI veke: innovacionnyj potencial razvitija: sbornik statej po materialam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 2019: 183-90. Russian.

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

9. Madaeva IM, Kolesnikova LI, Protopopova NV, Sah'janova NL, Berdina ON. Osobennosti patterna sna pri beremennosti [Features of the sleep pattern during pregnancy]. Vestnik RAMN. 2014;1-2:3-7. doi:10.15690/vramn.v69.i1-2.949. Russian.

10. Radzinsky VE. Privychnoe nevynashivanie beremennosti: prichiny, versii i kontraversii, lechenie [Habitual miscarriage of pregnancy: causes, versions and contraversions, treatment]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2017. Russian.

11. Akerstedt T, Ghilotti F, Grotta A, Zhao H, Adami H-O, Trolle-Lagerros Y, Bellocco R. Sleep duration and mortality - Does weekend sleep matter? J. Sleep Res. 2019; 28:1-11. DOI: 10.1111/jsr.12712.

12. Antypa N, Vogelzangs N, Meesters Y, Schoevers R, Penninx B. Chronotype associations with depression and anxiety disorders in a large cohort study. Depress. Anxiety. 2016;33:75-83. DOI: 10.1002 /da.22422.

13. Auld F, Maschauer E, Morrison I. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. Sleep Med Rev. 2017;34:10-22. DOI: 10.1016/j.smrv.

14. Depner C, Melanson E, Eckel R, Snell-Bergeon JK, Perreault L, Bergman BC, Higgins JA, Guerin MK, Stothard ER, Morton SJ, Wrigh KP. Ad libitum weekend recovery sleep fails to prevent metabolic dysregulation during a repeating pattern of insucient sleep and weekend recovery sleep. Curr. Biol. 2019; 29: 957-67. DOI: 10.1016 / j.cub.2019.01.069.

15. Do Amaral FG, Andrade S, Wilson MT, Kuwabara & José Cipolla-Neto. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 2019;14(4):293-300. DOI: 10.1080/17446651.2019.1631158.

16. Holingue C, Owusu JT, Feder KA, Spira AP. Sleep duration and C-reactive protein: Associations among pregnant and non-pregnant women. J Reprod Immunol. 2018;128:9-15. DOI: 10.1016/j.jri.2018.05.003.

17. Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, Su S, Zhu X, Vitiello MV, Shi J, Bao Y, Lu L. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2021;58:101436. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101436.

18. Reiter RJ, Korkmaz A. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. 2014;20(2):293-307. DOI: 10.1093/humupd/dmt054.

19. Roenneberg T, Pilz L, Zerbini G, Winnebeck E. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. Biology (Basel). 2019;12; 8(3):54.

20. Solomonova E, Lee YA, Robins S, King L, Feeley N, Gold I, Hayton B, Libman E, Nagy C, Turecki G, Zelkowitz P. Sleep quality is associated with vasopressin methylation in pregnant and postpartum women with a history of psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology. 2019;107:160-8. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.05.010.

21. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic adaptations in pregnancy: An overview. Ann Nutr Metab. 2017;70(1):59-65. DOI: 10.1159/000459633.

Библиографическая ссылка:
Бароева М.Д., Попова Л.С., Датиева Ф.С., Цаллагова Л.В. Особенности показателей сна и хронотипа по мюнхенскому опроснику у беременных с риском невынашивания беременности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-2.pdf (дата обращения: 17.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-2. EDN ZUPQQQ*

Bibliographic reference:
Baroeva MD, Popova LS, Datieva FS, Tsallagova LV. Osobennosti pokazatelej sna i hronotipa po mjunhenskomu oprosniku u beremennyh s riskom nevynashivanija beremennosti [Features of sleep indicators and chronotype according to the munich questionnaire in pregnant women at risk of miscarriage]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 17];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-2.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-2. EDN ZUPQQQ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 616.37-006.2+616.36-008.51+616-089:616.8 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-3 EDN EXDPFU **

СЛУЧАЙ МАКРОКИСТОЗНОЙ СЕРОЗНОЙ ЦИСТАДЕНОМЫ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЁННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Е.Б. РЕВАЗОВ[*], Ц.С. ХУТИЕВ[**], У.С. БЕСЛЕКОЕВ[**], Т.Б. АРДАСЕНОВ[**]

[*]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи» МЗ РСО-Алания, ул. Иристонская, д. 45, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362042, Россия
[**]ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362019, Россия

Аннотация. ***Введение***. Серозная цистаденома поджелудочной железы – редкое эпителиальное доброкачественное новообразование, встречается чаще у женщин. Представляет собой тонкостенное кистозное образование с серозной жидкостью с несколькими полостями, разделёнными тонкими перегородками, в которых могут формироваться кальцинаты. В мировой литературе описаны единичные случаи макрокистозной серозной цистаденомы. Синдром Гийена-Барре – это тяжёлое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, встречается в 1,8 случаев на 100000 населения в год. Редко возникает после оперативных вмешательств, стрессовых ситуаций. Макрокистозной серозной цистаденомы головки поджелудочной железы, осложнённой механической желтухой и развитием синдрома Гийена-Барре в послеоперационном периоде в доступной литературе мы не нашли. ***Материалы и методы исследования***. Представлен случай хирургического лечения макрокистозной серозной цистаденомы головки поджелудочной железы с механической желтухой и развитием синдрома Гийена-Барре в послеоперационном периоде. На диагностическом этапе использованы все общие и специальные методы исследования. Выполнена операция – гастропанкреатодуоденальная резекция. ***Результаты и их обсуждение***. На 3 сутки послеоперационный период осложнился частичной несостоятельностью гепатоеюноанастомоза, что разрешено чрескожной чреспечёночной наружно-внутренней холангиостомией. На 27 сутки после операции появилась неврологическая симптоматика, которая в динамике прогрессивно нарастала и привела к смерти пациентки. ***Заключение***. Практический интерес случая в исключительной редкости макрокистозной цистаденомы головки поджелудочной железы, осложнённой механической желтухой, поздней диагностике, несмотря на периодическую боль в эпигастрии в течение длительного времени, и развития редкого синдрома Гийена-Барре в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: цистаденома поджелудочной железы, механическая желтуха, диагностика, лечение, синдром Гийена-Барре.

A CASE OF MACROCYSTOUS SEROUS CYSTIC ADENOMA OF THE HEAD OF PANCREAS, COMPLICATED WITH MECHANICAL JAUNDICE AND DEVELOPMENT OF THE SYNDROME GIYENS-BARRE IN POSTOPERATIVE PERIOD

E.B. REVAZOV[*], TS.S. KHUTIEV[**], U.S. BESLEKOEV[**], T.B. ARDASENOV[**]

[*]Republican emergency clinical hospital of the ministry of health of the republic of North Ossetia-Alania, Iristonskaya St, 45, Vladikavkaz, 362042, Russia
[**]Clinical hospital, FSBEI HE "North-Ossetian State Medical Academy", Pushkinskaya St, 40, Vladikavkaz, 362019, Russia

Abstract. Introduction. Serious cystadenoma of pancreas – rare epithelial benign neoplasm, more common in women. It is a thin-walled cystic formation with a serious fluid with several cavities in which calcinates can form. Isolated cases of macrocystic serious cystadenoma have been described in the world literature. Guillain – Barre syndrome – is a severe autoimmune disease of the peripheral nervous system, which occurs in 1,8 cases per 100000 population per year. Rarely occurs after surgery, stressful situations. We have not found macrocystic serious cystadenoma of the pancreatic head, complication of mechanical jaundice and the development of Guillain – Barre syndrome in the postoperative period in the available literature. Materials and Methods. A case of surgical treatment of macrocystic cystadenoma of the head of the pancreas with mechanical jaundice and the development of Guillain – Barre syndrome in the postoperative period is presented. At the diagnostic stage, all general and special research methods were used. An operation was performed – gastropancreatoduodenal resection. Results. On day 3, the postoperative period was complicated by partial insolvency of hepatojunoanastamosis, which was resolved by percutaneous transhepatic external-internal

cholangiostomy. On the 27th day after the operation, nevrological symptoms appeared, which progressively increased in dynamics and led to the death of the patient. Conclusion. The practical interest of the case is in the exceptional rarity of macrocystic cystadenoma of the head of the pancreas, complicated by mechanical jaundice, late diagnosis, despite periodic pain in the epigastrium for a long time, and the development of rare Guillain – Barre syndrome in the postoperative period.

Key words: cystic adenoma of pancreas, mechanical jaundice, diagnostic, treatment, syndrome of Giyena-Barre.

Введение. *Серозные цистаденомы* (СЦА) *поджелудочной железы* (ПЖ) – редкие эпителиальные доброкачественные новообразования с локализацией преимущественно в теле и хвосте ПЖ у пожилых женщин. Большинство из них имеют микрокистозный вид [1, 8]. Установить точный дооперационный диагноз удаётся у 2% больных [6]. Основными методами в диагностике СЦА являются МСКТ, МРТ и диагностическая тонкоигольная пункция под эндоУЗИ наведением. Оперативное лечение показано у симптомных пациентов [1, 7] и при сохраняющемся сомнении в злокачественности. Панкреатодуоденальная резекция – наиболее распространенная операция при поражении *головки поджелудочной железы* (ГПЖ) с частотой послеоперационных осложнений до 40% [4-6]. *Синдром Гийена-Барре* (СГБ) – это тяжёлое аутоиммунное заболевание периферической нервной системы, встречается в 1,8 случаев на 100000 населения в год. Редко возникает после оперативных вмешательств (грыжесечение, аппендэктомия, искусственное прерывание беременности и др.), стрессовых ситуаций. У 5-10% больных, перенесших, как правило, аксональные формы СГБ, сохраняется стойкий грубый неврологический дефицит, требующий постоянной посторонней помощи [2].

Материалы и методы исследования. Мы располагаем случаем хирургического лечения макрокистозной СЦА ГПЖ с механической желтухой и развитием СГБ в послеоперационном периоде.

Больная Г., 62 лет, находилась в хирургическом отделении Клинической больницы СОГМА с 29.01.2019 по 25.02.2019.

Жалобы на периодические ноющие боли в правом подреберье, желтушность кожных покровов и склер. Болеет в течение 2 месяцев, когда заметила иктеричность склер. Состояние удовлетворительное. Умеренного питания. Обращают на себя внимание: желтушность кожных покровов, увеличенная на 1,5 см печень и безболезненное образование плотноэластической консистенции в мезогастрии справа.

Анализы крови на онкомаркеры альфафетопротеин и раковый эмбриональный антиген, иммуноглобулин *G* на эхинококкоз – отрицательные. Глюкоза – 8,8 ммоль/л; Общий билирубин –81,8 мкмоль/л, АЛТ – 601; АСТ – 419; ПТИ – 72,3%; СОЭ – 44 мм/ч. Группа крови *AB (IV)*, *Rh* (+) положительный, фенотип *Cc-Dee-KompCompW*. В анализе мочи – желчные пигменты. ФГДС: Дивертикул, лимфангиоэктазии ДПК. ФКС: Левосторонний катаральный колит.

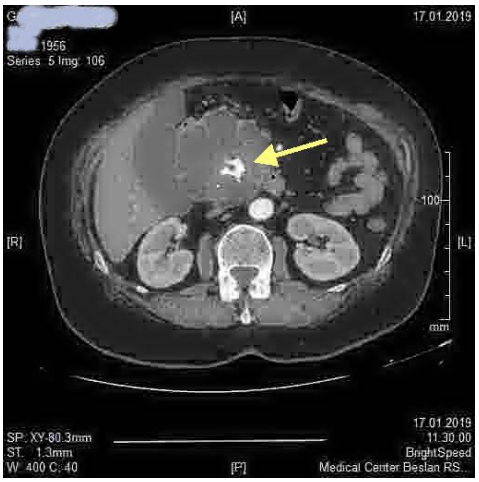

Рис. 1. МСКТ Макрокистозная СЦА. «Центральный рубец»

На КТ с контрастным усилением от 17.01.2019 (Рис.1): КТ-признаки цистаденомы (цистаденокарциномы?) ГПЖ, размерами 100х110 мм со сдавлением воротной, *нижней полой* (НПВ) и левой почечной вен и ДПК. Хронический панкреатит. Билиарная и панкреатическая гипертензия. Умеренная гепатоспленомегалия. Холецистолитиаз.

На МР-холангиопанкреатографии от 23.01.2019: МР-признаки калькулёзного холецистита, билиарной и панкреатической гипертензии. Поликистозное образование ГПЖ 106,7×93,2×74,0 мм (рис. 2) со сдавлением общего желчного и Вирсунгова протоков.

Рис. 2. МРТ Макрокистозная СЦА

Консультация онколога: рекомендовано оперативное лечение.

Результаты и их обсуждение. 5.02.2019 г. Гастропанкреатодуоденальная резекция, холецистэктомия. Срединная лапаротомия. Выпота, изменений брюшины нет. Печень увеличена, обычной окраски и консистенции, поверхность гладкая. Желчный пузырь 14×4,5 см, стенка уплотнена, в просвете желчь и конкременты. Пузырный проток 9 мм. Желудок, тонкая и толстая кишка без патологии. В области ГПЖ многокамерная кистозная опухоль 12×12 см, плотной консистенции с гладкой поверхностью, оттесняющая кпереди и сдавливающая ДПК, кзади НПВ и левую почечную вены, стенозирует просвет дистальной части холедоха. Супрастенотический отдел ГХ 12 мм, уплотнен. Тело и хвост ПЖ плотной консистенции, дольчатость сохранена.

Выполнена *холецистэктомия*. Гастропанкреатодуоденальный комплекс мобилизован до ствола верхнебрыжеечной вены. Гепатикохоледох пересечен в верхней трети, желудок на уровне гемирезекции, его малая кривизна прошита аппаратным и узловыми швами, ДПК пересечена в нижне-горизонтальном отделе отступя 5 см от опухоли (учитывая отсутствие каких-либо интраоперационных признаков злокачественности процесса, и с целью сокращения объёма и продолжительности вмешательства) [3], гастродуоденальная артерия в типичном месте, ПЖ на уровне перешейка, собственная связка крючковидного отростка по правой стенке верхней брыжеечной артерии. Выделенный комплекс удален. Вирсунгов проток на срезе диаметром 8 мм.

Реконструкция. Тело ПЖ мобилизовано на протяжении 2 см. Тощая кишка в 30 см от связки Трейца пересечена, дистальный ее отрезок проведен позадиободочно. Проксимально сформирован терминолатеральный *гепатикоеюноанастомоз* (ГЕА) диаметром 12 мм однорядным узловым атравматичным швом. В 20 см дистальнее ГЕА сформирован *панкреатикоеюноанастомоз* (ПЕА) однорядным швом с изолированным вшиванием в кишку панкреатического протока на панкреатикостоме. В 20 см дистальнее ПЕА наложен двухрядный гастроэнтероанастомоз конец-в-бок, ниже – двухрядный межкишечный анастомоз. Дренирование брюшной полости. Послойный шов раны.

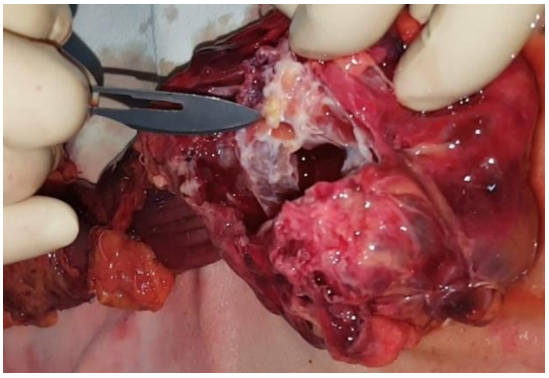

Рис. 3. Макропрепарат Макрокистозная СЦА, «Центральный рубец»

Макропрепарат: В области ГПЖ многокамерная кистозная опухоль 12×10×9 см, плотной консистенции с гладкой поверхностью. На разрезе – многокамерная от 5 мм до 5 см с серозным

содержимым, стенки плотные до 5 мм. Внутренняя поверхность кист выстлана эпителием. В толще образования имеется кальцинированный участок («Центральный рубец») (рис. 3). Два верхних лимфоузла ПЖ до 15 мм мягкой консистенции.

На 3-и сутки послеоперационного периода по дренажу из области ГЕА стала вытекать желчь (частичная несостоятельность). 13.02.2019 выполнена *чрескожная чреспечёночная наружно-внутренняя холангиостомия*. Желчеистечение прекратилось. Несостоятельность анастомоза ликвидирована. Раны зажили первичным натяжением. Швы сняты на 12 сутки. Дренажи из брюшной полости удалены на 10-е сутки, панкреатический и наружно-внутренний желчный – через 1 месяц.

Патогистологическое заключение: Хронический холецистит, слабой степени активности с частичной атрофией и очаговой аденомиоматозной гиперплазией слизистой с признаками дисплазии. Цистаденома ПЖ с междольковым и внутридольковым склерозом, хроническим воспалением слабой степени активности (рис. 4). В лимфоузлах очаговая реактивная гиперплазия фолликул и гистиоцитоз синусов.

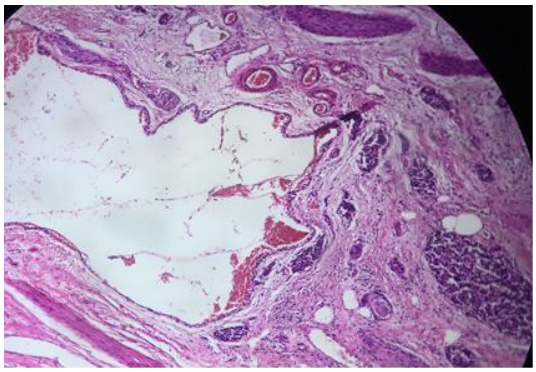

Рис. 4. Киста с частично сохраненной паренхимой поджелудочной железы.
Гематоксилин-эозин, увеличение ×100

Заключительный клинический диагноз: Макрокистозная серозная цистаденома головки поджелудочной железы со сдавлением общего желчного и Вирсунгова протоков, воротной, нижней полой и левой почечной вен, ДПК. Билиарная и панкреатическая гипертензия. Механическая желтуха средней степени тяжести. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Хронический панкреатит.

Через 15 дней после выписки отметила слабость в нижних конечностях. МРТ от 28.03.19.: Дисциркуляторная энцефалопатия. Викарная смешанная сообщающаяся гидроцефалия. Кортикальная атрофия лобных и теменных долей гемисфер большого мозга. Пустое турецкое седло. МРА-признаки умеренного снижения интенсивности кровотока по дистальным ветвям средних мозговых артерий, незамкнутого Виллизиева круга. 6.04.19 года нарушилась речь, появилась дисфагия. 9.04.19 госпитализирована в отделение реанимации СК ММЦ.

Неврологический статус. Сознание ясное. Речь гнусавая. Зрачки: *D=S*. Легкая слабость конвергенции с 2-х сторон. Глоточный рефлекс снижен. Дисфония, дисфагия. Тетрапарез со снижением мышечной силы в руках, в ногах минимальные движения. Сухожильные и периостальные рефлексы с верхних конечностей карпорадиальные, коленные, ахилловы с 2-х сторон – не вызываются, бицепс- и трицепс-рефлексы *D=S* резко снижены. Мышечный тонус в конечностях низкий, *D=S*. Расстройства функции тазовых органов. Индекс мобильности Ривермид – 0 баллов.

10.04.19 больная переведена на ИВЛ. 12.04.19 – открытая нижняя трахеостомия. КТ головного мозга от 29.04.19: КТ-признаки дисциркуляторной энцефалопатии. Стимуляционная электромиографии от 17 мая 2019 г. СРВ моторная: признаки грубого аксонального поражения нервов верхних и нижних конечностей.

Диагноз заключительный клинический: Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (синдром Гийена-Барре) в виде периферического тетрапареза, фаза стационарная.

Выписана на амбулаторное лечение у невролога. На 3.07.19. состояние тяжёлое, питание по гастростоме. Умерла 27.07.19 от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне сохраняющегося стойкого грубого неврологического дефицита.

Заключение. Практический интерес случая в исключительной редкости макрокистозной цистаденомы головки поджелудочной железы, осложнённой механической желтухой, поздней диагностике, несмотря на периодическую боль в эпигастрии в течение длительного времени, и развития редкого синдрома Гийена-Барре в послеоперационном периоде.

Литература

1. Кригер А.Г, Карзамановский Г.Г. Диагностика и хирургическое лечение кистозных опухолей поджелудочной железы. Методическое руководство. М., 2019. 55 с.

2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Гийена-Барре (Всесоюзное общество неврологов). М., 2014. 62 с.

3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2007. 448 с.

4. Тимошин А.Д., Мовчун А.А. Диагностика и хирургическое лечение цистаденом поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. 1996. № 1(1). С. 72–76.

5. Jabłońska B., Braszczok Ł. Surgical treatment of pancreatic cystic tumors // PolPrzeglChir. 2017. V. 28, №89(1). P. 1–8.

6. Lin K.R., Zhu J.Q., Li J. Diagnosis and treatment experience of 161 cases of pancreatic serous cystic neoplasm in single center and analysis of cause of preoperation misjudgement // Zhonghua Wai KeZaZhi. 2018. №56 (8). P. 591–596.

7. Salom F., Piedra W., Burgos H. Tumor growth rate of pancreatic serous cystadenomas: Endosonographic follow-up with volume measurement to predict cyst enlargement // Pancreatology. 2019. №19 (1). P. 122–126.

8. Tariq M.U., Ahmad Z. Serous cystadenoma of pancreas: A clinicopathologic experience of 23 cases from a major tertiary care center // Rare Tumors. 2018. №5. P. 10.

References

1. Kriger AG, Karzamanovskij GG. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie kistoznyh opuholej podzheludochnoj zhelezy [Diagnosis and surgical treatment of cystic tumors of the pancreas]. Metodicheskoe rukovodstvo. Moscow; 2019. Russian.

2. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju sindroma Gijena-Barre (Vsesojuznoe obshhestvo nevrologov) [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Guillain-Barre syndrome]. Moscow; 2014. Russian.

3. Patjutko JuI, Kotel'nikov AG. Hirurgija raka organov biliopankreatoduodenal'noj zony [Surgery of cancer of the organs of the biliopancreatoduodenal zone]. Rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: Medicina; 2007. Russian.

4. Timoshin AD, Movchun AA. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie cistadenom podzheludochnoj zhelezy [Diagnostics and surgical treatment with pancreatic cystadene]. Annaly hirurgicheskoj gepatologii. 1996;1(1):72-6. Russian.

5. Jabłońska B, Braszczok Ł. Surgical treatment of pancreatic cystic tumors. PolPrzeglChir. 2017;28(1):1-8.

6. Lin KR, Zhu JQ, Li J. Diagnosis and treatment experience of 161 cases of pancreatic serous cystic neoplasm in single center and analysis of cause of preoperation misjudgement. Zhonghua Wai KeZaZhi. 2018;56 (8):591-6.

7. Salom F, Piedra W, Burgos H. Tumor growth rate of pancreatic serous cystadenomas: Endosonographic follow-up with volume measurement to predict cyst enlargement. Pancreatology. 2019;19 (1):122-6.

8. Tariq MU, Ahmad Z. Serous cystadenoma of pancreas: A clinicopathologic experience of 23 cases from a major tertiary care center. Rare Tumors. 2018;5:10.

Библиографическая ссылка:
Ревазов Е.Б., Хутиев Ц.С., Беслекоев У.С., Ардасенов Т.Б. Случай макрокистозной серозной цистаденомы головки поджелудочной железы, осложнённой механической желтухой с развитием синдрома Гийена-Барре в послеоперационном периоде // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-3.pdf (дата обращения: 23.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-3. EDN EXDPFU*

Bibliographic reference:
Revazov EB, Khutiev TsS, Beslekoev US, Ardasenov TB. Sluchaj makrokistoznoj seroznoj cistadenomy golovki podzheludochnoj zhelezy, oslozhnjonnoj mehanicheskoj zheltuhoj s razvitiem sindroma Gijena-Barre v posleoperacionnom periode [A case of macrocystous serous cystic adenoma of the head of pancreas, complicated with mechanical jaundice and development of the syndrome Giyens-Barre in postoperative period]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 23];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-3.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-3. EDN EXDPFU

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-4 EDN UOVKIT **

ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС «*DR. STUDENT*» – ОНЛАЙН ПОМОЩНИК ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ СРОКОВ НАГРУЗКИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КОНСТРУКЦИЕЙ НА ДЕНТАЛЬНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ

Р.В. СТУДЕНИКИН[*], А.А. МАМЕДОВ[**]

[*]*ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: studeikin@yahoo.com*
[**]*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119048, Россия*

Аннотация. ***Цель работы*** – создание мобильного программного комплекса на основе искусственного интеллекта, учитывающего факторов, влияющих на остеоинтеграцию, для определения срока нагрузки ортопедической конструкцией на дентальные имплантаты непосредственно во время операции. ***Материалы и методы исследования.*** Для разработки программного комплекса «*Dr. Student*», доступного к скачиванию из *Google Play* и *App Store*, использовали данные из пакета прикладных программ *Statistica Neural Networks*, полученные на основе многочисленных предварительных экспериментальных данных. В мобильном устройстве во время хирургической операции вручную в приложении вводятся данные о типе костной ткани, классе резорбции, первичной стабильности по динамометрическому ключу, коэффициенте стабильности, угле вкручивания и типе фиксации имплантата, виде ортопедической конструкции. Затем нажимается кнопка «Рассчитать» и на экране появляется срок нагрузки ортопедической конструкцией в днях. ***Выводы.*** Разработанный комплекс позволяет мгновенно, используя введенные значения входных параметров, влияющих на остеоинтеграцию имплантата, рассчитать с высокой точностью срок ортопедической нагрузки, что существенно снижает временные рамки, необходимые для реабилитации пациентов.

Ключевые слова: программный комплекс, срок нагрузки ортопедической конструкцией, дентальные имплантаты.

THE SOFTWARE PACKAGE "DR. STUDENT" – ONLINE ASSISTANT FOR DETERMINING THE TIMING OF LOADING OF AN ORTHOPEDIC STRUCTURE ON DENTAL IMPLANTS

R.V. STUDENIKIN[*], A.A. MAMEDOV[**]

[*]*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Studentskaya str., 10, Voronezh, 394036, Russia, e-mail: studeikin@yahoo.com*
[**] *First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia*

Abstract. ***The aim of the work*** was to create a mobile software system based on artificial intelligence, taking into account factors affecting osseointegration, to determine the period of loading of an orthopedic structure on dental implants directly during surgery. To develop the software package "Dr. Student, available for download from Google Play and the App Store, used data from the Statistica Neural Networks application package based on numerous preliminary experimental data. In a mobile device, during a surgical operation, data on the type of bone tissue, resorption class, primary stability using a torque wrench, stability coefficient, screwing angle and type of implant fixation, type of orthopedic structure are entered manually in the application. Then the "Calculate" button is pressed and the period of loading by the orthopedic structure in days appears on the screen. The developed complex allows you to instantly, using the entered values of the input parameters that affect the osseointegration of the implant, calculate with high accuracy the period of orthopedic loading, which significantly reduces the time frame required for the rehabilitation of patients.

Key words: software package, period of loading by an orthopedic structure, dental implants.

Введение. Учеными разработана единая классификация протоколов установки и нагрузки дентальных имплантатов для всех возможных клинических ситуаций [8, 9]. Дентальную имплантацию с немедленной нагрузкой могут выполнять только специалисты с высокой квалификацией и большим опытом при наличии определенных клинических состояний с обеспечением первичной фиксации крутящего момента в пределах 35-40 Н•см или *коэффициенте стабильности (ISQ)* > 70, что обеспечивает выживаемость имплантатов в течение срока его интеграции в костной ткани под нагрузкой [7].

Тренд сегодняшнего дня – сокращение продолжительности последующих ортопедических реабилитаций. Немедленная имплантация и немедленная интраоперационная функциональная жевательная нагрузка могут сократить продолжительность лечения и объем оперативного вмешательства, и позволят получить высокий функциональный и эстетический результат [1, 4].

Вокруг имплантатов, при нагрузке, происходит усиление кровотока и вазомоторной активности микроциркуляторного тракта опорных тканей, увеличение объема кости и возрастание крутящего момента, что является положительным фактором для ускорения темпов остеоинтеграции [2, 10].

Систематизация взглядов на дифференциацию результатов немедленной нагрузки и немедленной имплантации и их интерпретация с точки зрения современного понимания механизмов ремоделирования костей расширяют возможности для обсуждения и аргументации различных протоколов имплантации зубов с учетом начальных условий клинической ситуации [6].

Чем больше факторов, рассматриваемых и учитываемых перед и во время операции имплантации, тем надежнее, на наш взгляд, прогнозирование возможности немедленной нагрузки.

Исходя из вышеперечисленного, **цель работы –** создание мобильного программного комплекса на основе искусственного интеллекта, учитывающего множество факторов, влияющих на остеоинтеграцию, для моментального определения срока нагрузки ортопедической конструкцией на дентальные имплантаты.

Материалы и методы исследования. Для разработки программного комплекса «*Dr. Student*» использовали данные из пакета прикладных программ *Statistica Neural Networks*, версия 13 [3].

На основе предварительных экспериментальных данных определили основные, на наш взгляд, переменные параметры (входные сигналы), оказывающие наибольший вклад на регенерацию кости вокруг имплантата.

Входные сигналы и их уровни варьирования были следующими: тип протезирования (одиночное, мостовидное), динамометрическое усилие, Н▪см (от 20 до 45), коэффициент стабильности имплантата (*ISQ*), измеренный прибором *Penguin*^{RFA} *(*от 50 до 75 единиц), тип фиксации (стандартная, бикортикальная), тип кости (твердая, плотная, мягкая, рыхлая), класс резорбции (от *A* до *E*), угол вкручивания (*straight, angulated*).

Функцией отклика (выходным сигналом) являлся *срок нагрузки ортопедической конструкцией на дентальные имплантаты* (СНОК) в сутках.

При обучении программного комплекса некоторым входным сигналам, не измеряемым непосредственно во время операции дентальной имплантации, присваивались числовые значения:

- тип протезирования (1 – одиночное, 2 – мостовидное);
- тип фиксации (1 – стандартная, 2 – бикортикальная);
- тип кости (1 – рыхлая, 2 – мягкая, 3 – плотная, 4 – твердая);
- класс резорбции (1 – *A*, 2 – *B*, 3 – *C*, 4 – *D*, 5 – *E*);
- угол вкручивания (1 – *straight*, 2 – *angulated*).

Результаты и их обсуждение. Разработанный программный комплекс «*Dr. Student*» состоит из трех компонентов.

1. МОБИЛЬНЫЙ КЛИЕНТ. Разработанный на языке программирования *Dart* мобильный клиент представляет из себя кросс-платформенное приложение, которое может работать на различных операционных системах (*Android, Windows, iOS*), что заметно облегчает работу, так как исключается подготовка различных версий для каждой платформы. Была использована экосистема пакетов *Flutter* [5], характеризующийся тем, что для создания мобильных приложений не использует технологию веб-браузера.

Во *Flutter* есть оптимизированный движок *2D*-рендеринга для телефонов и планшетов с поддержкой текста, достаточный набор виджетов в стиле *iOS*, интерфейс прикладного программирования для модульных и интеграционных тестов и набор инструментов для повышения производительности и отладки *Dart DevTools*.

Используемая среда разработки – *Visual Studio Code*.

2. СЕРВЕРНАЯ ЧАСТЬ *A*. Предоставляет *REST API* (интерфейс, используемый двумя компьютерными системами для безопасного обмена информацией через Интернет) к вызову математической модели, настройкам и содержанию элементов интерфейса клиентской части.

Она реализована с помощью языка программирования *Python* с применением фреймворка *Fast API*, который является одним из самых быстрых вебфреймворков для данного языка программирования [11]. К другим преимуществам можно отнести поддержку асинхронного режима работы, легкость в применении, встроенная и автоматическая генерация документации *API Swagger u Redoc*.

Среда разработки – *Visual Studio Code*.

3. СЕРВЕРНАЯ ЧАСТЬ *B*. Реализует математическую модель на основе искусственного интеллекта с применением языка программирования *Python*. Использовались библиотеки *scikit-learn, pandas*.

Pandas это высокоуровневая *Python* библиотека для обработки и анализа данных, полученных в результате исследований и представленных в виде таблицы.

Scikit-learn – это библиотека *Python*, включает все алгоритмы и инструменты, которые нужны для задач классификации, регрессии и кластеризации. Предоставляет очень эффективные инструменты для прогнозной аналитики.

Среда разработки – *Visual Studio Code*.

Мобильное приложение создано для молодых специалистов, которые на начальном этапе карьеры стоматолога будут оптимизировать свою работу за счет искусственного интеллекта, позволяющей, предположительно, определить срок нагрузки ортопедической конструкцией на дентальные имплантаты после их установки в костную ткань. Это поможет быстрее и с большой вероятностью предсказать время ортопедической реабилитации пациентов.

Аналогичных по предназначению мобильных приложений нет, поэтому отсутствует возможность сравнения полученных данных с известными.

Интерфейс программного комплекса «*Dr. Student*» поддерживает два языка – русский и английский.

Для обучения использовали данные более 1000 пациентов, наблюдавшихся в течение пяти лет, для которых были известны все параметры, составляющие входные и выходной сигналы.

На пациентах, включенных в контрольную группу, проводили прогнозирование СНОК с использованием мобильного приложения.

На рис. 1 представлены скрины интерфейса программного комплекса, где СНОК определился как одни сутки.

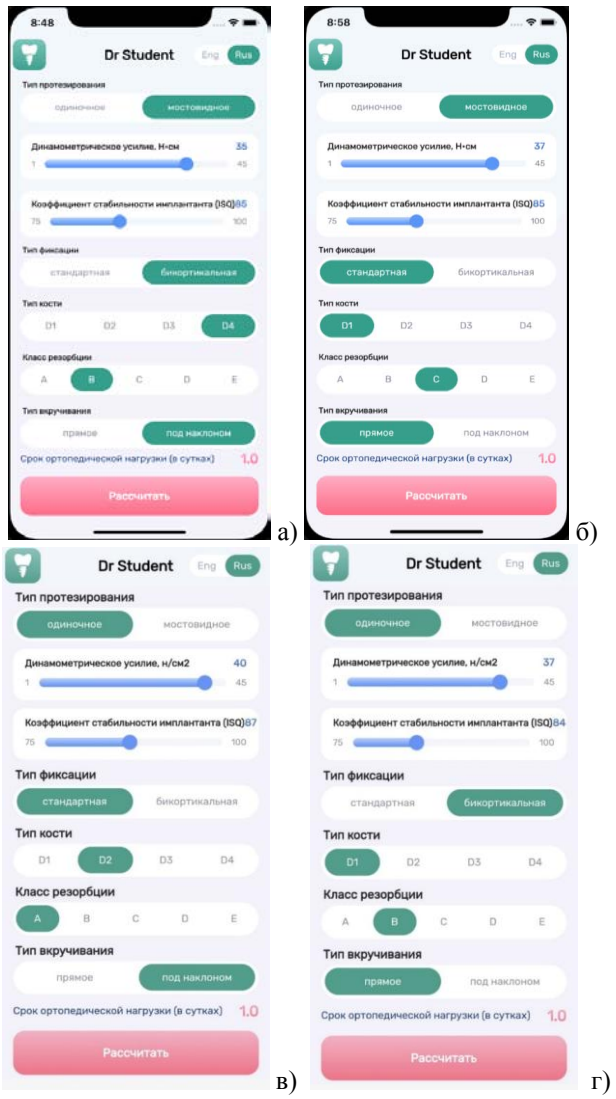

Рис. 1. Скриншоты страницы программного обеспечения, где СНОК определился как одни сутки (немедленная нагрузка)

В первых двух вариантах (а, б) тип протезирования мостовидным, данные *ISQ* одинаковые – по 85, динамометрические усилия отличаются незначительно – 35 и 37 Н•см, соответственно, тип кости различные – *D4* и *D1*, так же, как и класс резорбции и тип вкручивания.

В другом случае (в, г) тип протезирования одиночный, различаются типы фиксации, кости, вкручивания и класс резорбции. Исходя из прогноза в течение суток была проведена нагрузка имплантата временной ортопедической конструкцией. Пациенты наблюдались в течение шести месяцев. Через каждые четыре недели проводилось рентгенографическое обследование для изучения остеоинтеграции. Патологий не выявлено, приживаемость имплантатов 100 %.

Ранняя нагрузка определялась в интервале от 6 до 8 недель. Примеры приведены на рис. 2.

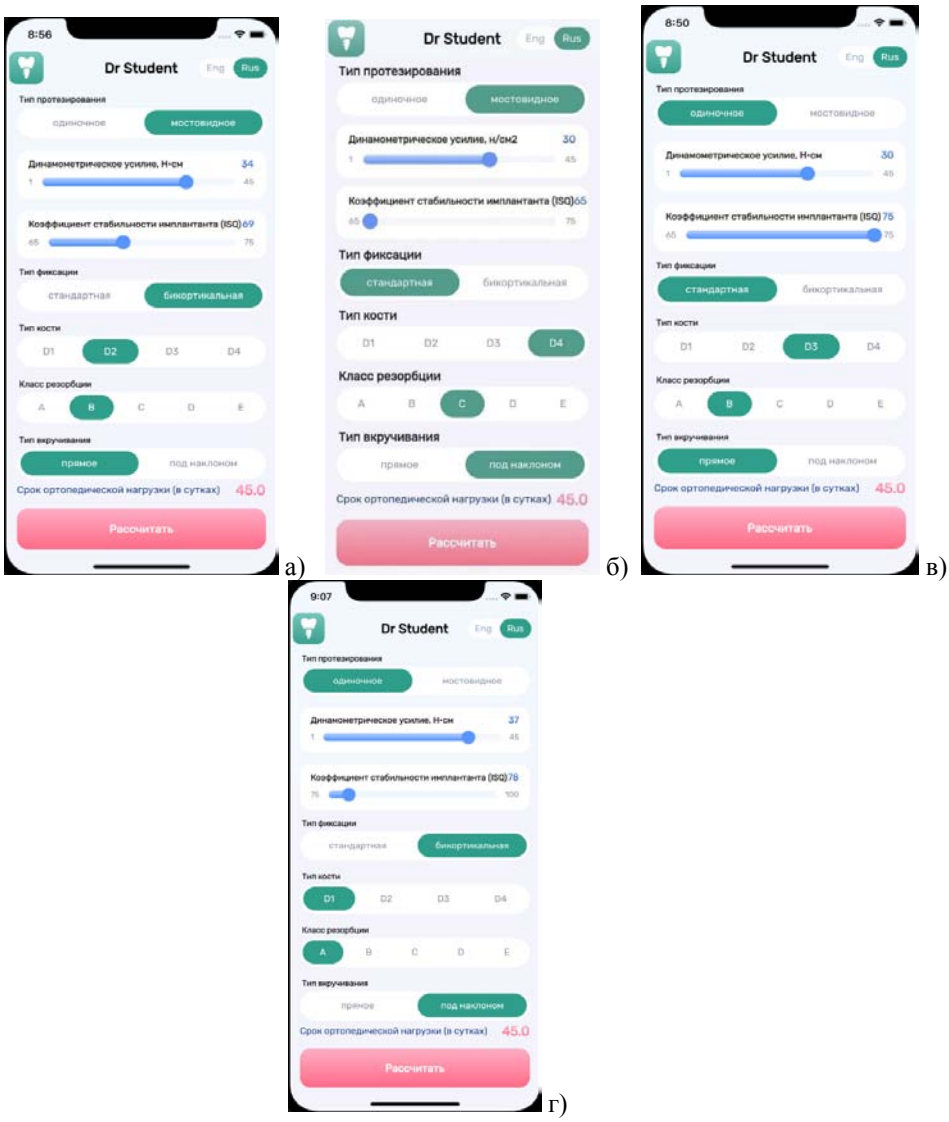

Рис. 2. Скриншоты страницы программного обеспечения, где СНОК определился как 45 суток (ранняя нагрузка)

Последний хирургический протокол – отсроченная нагрузка, исчисляемая в интервале 12-24 недель. На рис. 3 приведены сканы, СНОК определен в 120 суток. Во всех случаях отмечаются низкие значения коэффициента стабильности и динамометрического усилия. По истечении установленного срока имплантаты нагружали временной конструкцией, осуществляли двойной рентгенконтроль – до нагрузки и сразу после нее. Через каждые две недели в течение двух месяцев процедуру повторяли. Соединительные или фиброзные ткани вокруг имплантатов отсутствовали.

Результаты применения программного продукта «*Dr. Student*» на пациентах контрольной группы позволяют судить о значительном сокращении времени как для принятия стоматологом решения о нагрузке на имплантаты, так и необходимого для быстрой реабилитации больного. Особенно продукт будет актуален для молодых специалистов без достаточных практических навыков.

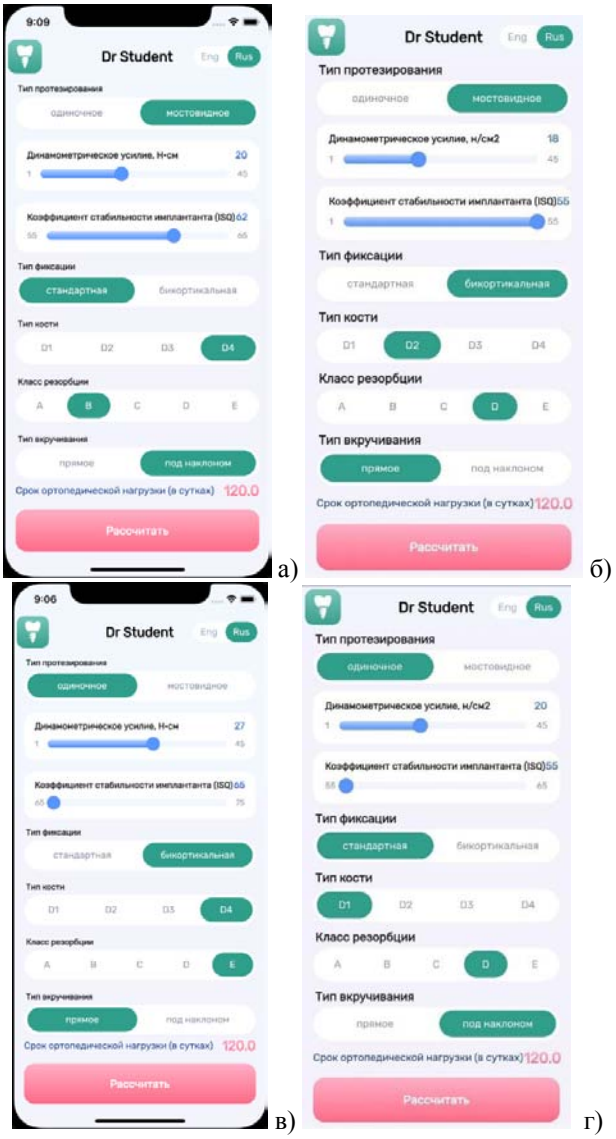

Рис. 3. Скриншоты страницы программного обеспечения, где СНОК определился как 120 суток (отсроченная нагрузка)

Выводы. Разработанный мобильный программный комплекс «*Dr. Student*» на основе искусственного интеллекта, устанавливаемый на носимое устройство, позволяет мгновенно, используя введенные значения факторов, влияющих на остеоинтеграцию имплантата, рассчитать с высокой точностью срок ортопедической нагрузки, что существенно может снизить временные рамки, необходимые для реабилитации пациентов.

Литература

1. Attia S., Wiltfang J., Streckbein P., Wilbrand J.F., El Khassawna T., Mausbach K., Schaaf H. Functional and aesthetic treatment outcomes after immediate jaw reconstruction using a fibula flap and dental implants //Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2019. № 47(5). P. 786–791. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.12.017

2. Flanagan D. Osseous remodeling around dental implants // Journal of Oral Implantology. 2019. № 45(3). P. 239–246.

3. Horak J., Vrbka J., Suler P. Support vector machine methods and artificial neural networks used for the development of bankruptcy prediction models and their comparison // Journal of Risk and Financial Management. 2020. № 13(3). P. 60.

4. Khachatryan L., Khachatryan G., Hakobyan G. The treatment of lower jaw defects using vascularized fibula graft and dental implants // Journal of Craniofacial Surgery. 2018. № 29(8). P. 2214–2217. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005015

5. Kumar T., Sharma S., Sharma A., Malhotra J., Gupta V. Using Flutter to Develop a Hybrid Application of Augmented Reality. In Computational Intelligence for Information Retrieva. CRC Press; 2021. P. 141–156.

6. Naeini E.N., Atashkadeh M., De Bruyn H., D'Haese J. Narrative review regarding the applicability, accuracy, and clinical outcome of flapless implant surgery with or without computer guidance // Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2020. № 22(4). P. 454–467. DOI: 10.1111/cid.12901

7. Norton M.R. The Influence of Low Insertion Torque on Primary Stability, Implant Survival, and Maintenance of Marginal Bone Levels: A Closed-Cohort Prospective Study // International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2017. № 32(4). P. 849–857. DOI: 10.11607/jomi.5889

8. Potapchuk A.M., Onipko Y.L., Almashi V.M., Dedukh N.V., Kostenko O.Y. Experimental study of bone rebuilding in the periimplantation area under immediate loading on dental implants // Wiadomosci Lekarskie. 2021. № 74(4). P. 992–997. DOI: 10.36740/WLek202104134

9. Rojo R., Prados-Privado M., Reinoso A.J., Prados-Frutos J.C. Evaluation of fatigue behavior in dental implants from in vitro clinical tests: a systematic review // Metals. 2018. № 8(5). P. 313.

10. Traini T., Assenza B., Roman F.S., Thams U., Caputi S., Piattelli A. Bone microvascular pattern around loaded dental implants in a canine model // Clinical oral investigations. 2006. № 10(2). P. 151–156. DOI: 10.1007/s00784-006-0043-6

11. Zambelli P., Gebbert S., Ciolli M. Pygrass: An object oriented python application programming interface (API) for geographic resources analysis support system (GRASS) geographic information system (GIS). ISPRS International // Journal of Geo-Information. 2013. № 2(1). P. 201–219.

References

1. Attia S, Wiltfang J, Streckbein P, Wilbrand JF, El Khassawna T, Mausbach K, Schaaf H. Functional and aesthetic treatment outcomes after immediate jaw reconstruction using a fibula flap and dental implants. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2019; 47(5): 786-91. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.12.017

2. Flanagan D. Osseous remodeling around dental implants. Journal of Oral Implantology. 2019; 45(3): 239-46.

3. Horak J, Vrbka J, Suler P. Support vector machine methods and artificial neural networks used for the development of bankruptcy prediction models and their comparison. Journal of Risk and Financial Management. 2020; 13(3):60.

4. Khachatryan L, Khachatryan G, Hakobyan G. The treatment of lower jaw defects using vascularized fibula graft and dental implants. Journal of Craniofacial Surgery. 2018; 29(8): 2214-7. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005015

5. Kumar T, Sharma S, Sharma A, Malhotra J, Gupta V. Using Flutter to Develop a Hybrid Application of Augmented Reality. In Computational Intelligence for Information Retrieva. CRC Press; 2021.

6. Naeini EN, Atashkadeh M, De Bruyn H, D'Haese J. Narrative review regarding the applicability, accuracy, and clinical outcome of flapless implant surgery with or without computer guidance. Clinical Implant Dentistry and Related Research. 2020; 22(4): 454-67. DOI: 10.1111/cid.12901

7. Norton MR. The Influence of Low Insertion Torque on Primary Stability, Implant Survival, and Maintenance of Marginal Bone Levels: A Closed-Cohort Prospective Study. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. 2017; 32(4): 849-57. DOI: 10.11607/jomi.5889

8. Potapchuk AM, Onipko YL, Almashi VM, Dedukh NV, Kostenko OY. Experimental study of bone rebuilding in the periimplantation area under immediate loading on dental implants. Wiadomosci Lekarskie. 2021; 74(4): 992-7. DOI: 10.36740/WLek202104134

9. Rojo R, Prados-Privado M, Reinoso AJ, Prados-Frutos JC. Evaluation of fatigue behavior in dental implants from in vitro clinical tests: a systematic review. Metals. 2018; 8(5): 313.

10. Traini T, Assenza B, Roman FS, Thams U, Caputi S, Piattelli A. Bone microvascular pattern around loaded dental implants in a canine model. Clinical oral investigations. 2006; 10(2); 151-6. DOI: 10.1007/s00784-006-0043-6

11. Zambelli P, Gebbert S, Ciolli M. Pygrass: An object oriented python application programming interface (API) for geographic resources analysis support system (GRASS) geographic information system (GIS). ISPRS International Journal of Geo-Information. 2013; 2(1): 201-19.

Библиографическая ссылка:
Студеникин Р.В., Мамедов А.А. Программный комплекс «*dr. Student*» – онлайн помощник по определению сроков нагрузки ортопедической конструкцией на дентальные имплантаты // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-4.pdf (дата обращения: 27.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-4. EDN UOVKIT*

Bibliographic reference:
Studenikin RV, Mamedov AA. Programmnyj kompleks «dr. Student» – onlajn pomoshhnik po opredeleniju srokov nagruzki ortopedicheskoj konstrukciej na dental'nye implantaty [The software package "dr. Student" – online assistant for determining the timing of loading of an orthopedic structure on dental implants]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 27];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-4.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-4. EDN UOVKIT

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-5 EDN XBLWRI **

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (обзор литературы)

Е.А. МАЛЮТИНА[*,**], С.В. ТОКАРЕВА[**]

[*] *АНО НОЦ «ФАРМА 2030», проект ОКРИС, рабочий поселок Шаховская, деревня Судислово, д. 2б часть 2, помещение 2, Московская область, 143700, Россия*
[**] *ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, Тула, 300012, Россия*

Аннотация. ***Введение.*** В обзоре обобщены данные о патогенезе стресса, желудочно-кишечных расстройств и гемодинамических нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ***Основная часть.*** У больных, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, при воздействии стрессора происходит активация симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, ведущая к гемодинамическим ЖКР-нарушениям в виде повышения сосудистого тонуса и снижения сердечного выброса. Данные гемодинамические нарушения являются факторами, способствующими развитию тканевой гипоксии и прогрессированию имеющейся эндотелиальной дисфункции. Тканевая гипоксия, дисбаланс продукции вазоактивных медиаторов эндотелием, воздействие стрессоров способствуют дисфункции желудочно-кишечного тракта, снижению его барьерной функции и нарушению микрофлоры кишечника, что создает благоприятные условия для проникновения эндотоксина в системный кровоток и развития эндотоксинемии. В свою очередь, эндотоксинемия приводит к эндотелиальной дисфункции, что способствует прогрессированию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. ***Заключение.*** Таким образом, описанные патологические процессы приводят к формированию порочного круга взаимообусловленных нарушений, которые взаимно усугубляют друг друга и отягощают течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: гемодинамика, желудочно-кишечные расстройства, кишечная микробиота, сердечно-сосудистые заболевания, стресс, эндотоксин, эндотелиальная дисфункция.

EFFECTS OF STRESS AND GASTROINTESTINAL DISORDERS ON THE PROGRESSION OF HEMODYNAMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES (literature review)

E.A. MALYUTINA[*,**], S.V. TOKAREVA[**]

[*] *ANO REC "PHARMA 2030", OKRIS project, Shakhovskaya work settlement, Sudislovo village, 2b part 2, room 2, Moscow region, 143700, Russia*
[**] *Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300012, Russia*

Abstract. ***Introduction***. The review summarizes data on the pathogenesis of stress, gastrointestinal disorders and hemodynamic disorders in patients with cardiovascular diseases. The main part. In patients with diseases of the cardiovascular system, when exposed to a stressor, the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis are activated, leading to hemodynamic GI disorders in the form of increased vascular tone and decreased cardiac output. These hemodynamic disorders are factors contributing to the development of tissue hypoxia and the progression of existing endothelial dysfunction. Tissue hypoxia, an imbalance in the production of vasoactive mediators by the endothelium, the effects of stressors contribute to the dysfunction of the gastrointestinal tract, a decrease in its barrier function and disruption of the intestinal microflora, which creates favorable conditions for the penetration of endotoxin into the systemic bloodstream and the development of endotoxinemia. In turn, endotoxinemia leads to endothelial dysfunction, which contributes to the progression of atherosclerosis and cardiovascular diseases. ***Conclusion.*** Thus, the described pathological processes lead to the formation of a vicious circle of interdependent disorders that mutually aggravate each other and aggravate the course of cardiovascular diseases.

Keywords: hemodynamics, gastrointestinal disorders, intestinal microbiota, cardiovascular diseases, stress, endotoxin, endothelial dysfunction.

Введение. Важной задачей государственной политики РФ является снижение уровня смертности населения от *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ). Одним из ведущих способов, способствующих снижению смертности от ССЗ, является профилактика, которая заключается в укреплении здоровья. Известно о высокой распространённости стресса и *желудочно-кишечных расстройств* (ЖКР) у больных ССЗ. Актуальной задачей является изучение новых механизмов патогенеза, способствующих прогрессированию функциональных нарушений у больных с ССЗ, таких как стресс и ЖКР с целью разработки новых эффективных методов восстановительного лечения данных функциональных нарушений [26, 45, 60].

Основная часть. Известно, что психоэмоциональный стресс является фактором риска ССЗ [9, 55]. Ряд многолетних исследований доказывают роль стресса, эмоциональных переживаний в развитии гипертонического криза – в дебюте и обострении ССЗ [30, 37]. В то же время, доказано, что наличие ССЗ может являться причиной развития стресса вследствие тревоги, гнева, опасения за своё здоровье и ухудшения качества жизни [31]. Продолжительный и сильный стресс увеличивает риск развития сердечно-сосудистых катастроф [53]. На рисунке изображен порочный круг влияния стресса и ЖКР на прогрессирование гемодинамических нарушений у больных с ССЗ.

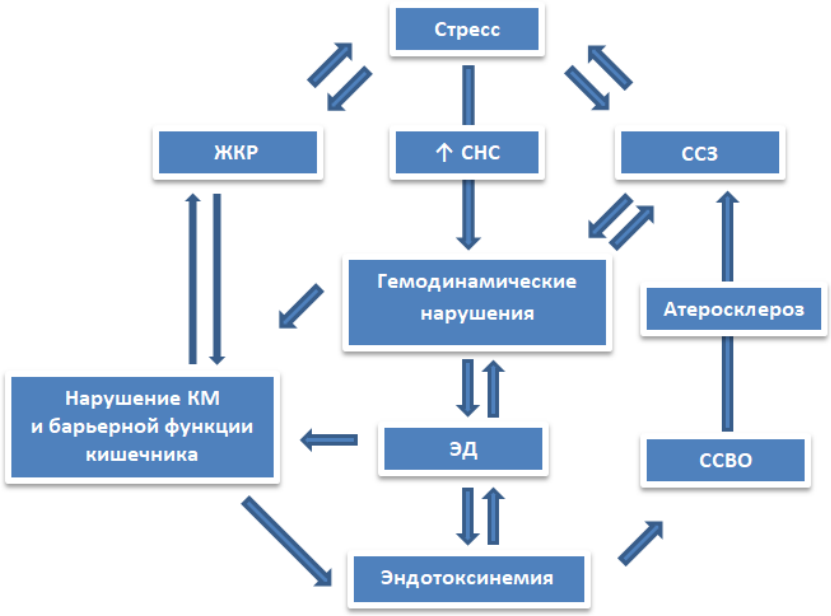

Рис. Порочный круг влияния стресса и ЖКР на прогрессирование гемодинамических нарушений у больных с ССЗ

Стресс-реакция начинается с активации симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы. Распознавание стрессора, как угрожающего организму, происходит в лимбической системе и неокортексе, далее в виде нервного импульса, поступает в гипоталамус. При воздействии стрессоров активирующее влияние *вегетативной нервной системы* (ВНС) на органы-мишени проявляется быстро и также быстро затухает [36]. Данное положение подтверждается лимитом *симпатической нервной системы* (СНС) и парасимпатической нервной системы по высвобождению нейротрансмиттеров при длительном и сильном воздействии стрессоров. Длительная гиперсимпатикотония, наблюдаемая при хроническом стрессе, приводит к нарушениям гемодинамики и развитию ССЗ [46, 48].

Доказана роль стресса в патогенезе развития синдрома раздраженного кишечника, гастрита, кишечной колики [7, 22, 62]. В то же время и ЖКР могут приводить к возникновению стресса. Так, установлена роль лимбической системы в формировании стресса, обусловленного колитом. Установлено угнетающее влияние миндалевидного тела при колите на возбуждающиеся бульбарные нейроны при сохранении амигдалофугального подавления тормозных ноцицептивных нейрональных реакций [42]. Выявленные изменения могут приводить к усилению супраспинальной трансмиссии болевых сигналов от кишки, то есть лежать в основе центральных механизмов патогенеза кишечной гипералгезии и хронической абдоминальной боли. Нахождение в таком состоянии организма длительное время можно рассматривать как стресс, что со временем приведет к различным нарушениям, в том числе гемодинамическим [21, 35].

Стресс приводит к гемодинамическим изменениям, характер которых зависит от индивидуальной стрессоустойчивости, то есть от способности организма противостоять стрессу [45, 49]. При легком и непродолжительном воздействии стрессора происходит увеличение перфузионного кровотока, то есть

сердечного выброса (СВ), возрастающего адекватно метаболическим потребностям организма. При сильном и продолжительном стрессе в результате истощения адаптационных резервов развивается вазоконстрикция, и при дальнейшем воздействии стрессора на человека происходит срыв механизмов адаптации, что проявляет себя снижением перфузионного кровотока и повышением ЧСС и АД [16, 52].

Сильное и продолжительное воздействие стрессоров приводит к вазоконстрикции посредством активации СНС, ренин-ангиотензин-альдестероновой системы и развитию *эндотелиальной дисфункции* (ЭД) [18]. Известно, что ЭД приводит к вазоконстрикции, являющейся одним из главных механизмов развития *артериальной гипертензии* (АГ) [12, 47]. Важным моментом регуляции сосудистого тонуса является баланс в продукции вазорегулирующих факторов эндотелия. ЭД связана, прежде всего, со снижением чувствительности рецепторов эндотелия сосудов к *оксиду азота* (*NO*), то есть с ухудшением биодоступности *NO* [44]. Течение ЭД сопровождается увеличением синтеза вазоконстрикторных веществ, снижением продукции *NO*, что приводит к микроциркуляторным нарушениям [17, 44]. Было показано, что лабораторно-индуцированный психологический стрессор вызывает временную ЭД [33]. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации приводит к субклинической стадии атеросклероза. Другим фактором, приводящим к прогрессированию вазоконстрикции, является ренин-ангиотензин-альдестероновая система. При стрессе у крыс значительно повышается активность ренина и концентрация альдостерона в плазме [46]. Активация СНС и длительные и частые подъемы катехоламинов, характерные для сильного и длительного стресса, приводят к вазоконстрикции в большинстве системных артерий и вен, что ведет к нарушению регуляции гемодинамики [29, 54].

Такие стресс-ассоциированные нарушения гемодинамики в сочетании с нарушениями функции эндотелия приводят к ЖКР [13, 58]. Эндотелий выполняет активную метаболическую функцию за счет выделения таких веществ как *NO* и эндотелин-1. Они регулируют моторику ЖКТ, желудочную секрецию, микроциркуляцию и цитопротекцию. В исследованиях доказано, что блокирование *NO*-синтазы приводит к нарушению моторики желудка и развитию функциональной диспепсии, а повышение эндотелина-1 инициирует вазоконстрикцию. ЭД является одним из звеньев патогенеза заболеваний ЖКТ, включая портальную гипертензию, язвенную болезнь желудка и кишечника, и способствуют нарушению состава *кишечной микробиоты* (КМ), что проявляется в виде ЖКР [6, 25]. Данные нарушения способствуют увеличению проницаемости интестинального барьера для *эндотоксина* (ЭТ), выделяемого КМ [2, 24, 34].

ЭТ выделяется грамотрицательной флорой, приводит к структурной перестройке стенки толстой кишки, в результате чего увеличивается ее проницаемость. ЭТ – липополисахарид, входящий в состав внешней мембраны клеточной стенки грамотрицательных бактерий, обитающих в толстом кишечнике, и обладающий широким спектром различных видов биологической активности, в том числе взаимодействием с эндотелиальными клетками [50, 51, 60]. В то же время эндотоксинемия способствует развитию ЭД.

Гемодинамические нарушения при ССЗ приводят к изменению нормального состава кишечной микробиоты и появлению ЖКР [62]. Доказано, что при длительно текущей АГ происходит снижение СВ, нарушение тонуса сосудов и повышение проницаемости сосудистой стенки, что приводит к спастическому типу микроциркуляции [20, 28]. При этом уменьшается количество мелких артерий, питающих слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, возникает межклеточный отек, что в конечном итоге затрудняет поступление кислорода в ткани, и возникает тканевая гипоксия [1, 23]. При ХСН вследствие снижения СВ, ухудшения сократимости миокарда, развития венозного застоя в большом круге кровообращения, возникает нарушение кровоснабжения кишечника, снижение моторики, повышение проницаемости его стенки, развитие отека, нарушение трофики [32]. Прогрессирование гипоксии, трофические нарушения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способствует образованию гастродуоденальных язв, которые сопровождаются такими ЖКР, как тошнота, отрыжка, изжога и боль в животе [3, 5, 26]. Кроме того, тканевая гипоксия и трофические нарушения ЖКТ способствуют повышению проницаемости интестинального барьера [39]. При таких патологических процессах создаются благоприятные условия для быстрого поступления ЭТ в кровь и развития эндотоксинемии [25]. У больных с ХСН по сравнению с лицами без патологии ССС, был обнаружен высокий уровень ЭТ в крови [61, 66]. При исследовании микробиоценоза толстого кишечника у больных с ХСН обнаружили, что прогрессирование ХСН сопровождается усилением выраженности дисбиоза кишечника и нарастанием уровня эндотоксинемии [40, 41, 42]. Было выявлено, что прогрессирование течения ХСН и нарастающие структурно-функциональные нарушения возникают из-за эндотоксинемии, которая приводит к активации системного воспаления и к ЭД [11, 14, 15, 44]. Кроме того, доказано, что эндотоксинемия является одним из факторов прогрессирования атеросклероза даже при сравнительно небольшом повышении концентрации ЭТ [8, 38, 63, 65].

Метаболические и функциональные возможности КМ разнообразны. Она выполняет в организме человека следующие функции: 1) пищеварительную (участвует в расщеплении пищевых волокон, в обмене желчных кислот и синтезе ферментов); 2) иммунную (участвует в синтезе интерферонов, иммуноглобулина *А*, развитии лимфоидного аппарата кишечника); 3) метаболическую (участвует в биосинтезе

витаминов *B1, B2, B3, B5, B6, B12*, *K*, аминокислот, короткоцепочечных жирных кислот); 4) дезинтоксикационную (инактивация ксенобиотиков и лекарственных препаратов); 5) регуляторную (регулирует работу иммунной, эндокринной и нервной систем) [18, 52, 56].

Многие исследования показали, что нарушение КМ усугубляет течение таких состояний и заболеваний как атеросклероз, ХСН, АГ, ИБС, ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа [4, 10, 19, 27, 43, 57, 59, 64, 67].

Заключение. Таким образом, у больных с ССЗ стресс и ЖКР способствуют развитию гемодинамических нарушений и прогрессированию ССЗ. Ухудшение перфузии кишечника у больных с ССЗ приводит к нарушению состава КМ, увеличению проницаемости стенки кишечника для проникновения ЭТ в системный кровоток. Стресс усугубляет гемодинамические нарушения и, в сочетании с эндотоксинемией, приводит к прогрессированию ССЗ. Дальнейшее изучение данных механизмов прогрессирования гемодинамических нарушений у больных, имеющих ССЗ, открывает перспективы создания новых патогенетических обоснованных восстановительных и профилактических методик.

Работа выполнена в рамках гранта правительства Тульской области номер ДС/134_от 22.07.2022

Литература

1. Альянов А.Л., Горпинич А.Б., Матюхин А.Н., Привалова И.Л., Симоненко А.П. Фармакокоррекция ишемического поражения печени и кишечника в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2008. № 2. С. 13–14.

2. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2016. Т. 18, № 11. С. 101–104.

3. Блинова В.В., Богданова Т.М., Семенова В.А., Пасечник А.Д., Бобров Г.В. Нарушения сердечного ритма и проводимости при заболеваниях пищевода и желудочно-кишечного тракта // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 207–208.

4. Власов А.А., Саликова С.П., Головкин Н.В., Гриневич В.Б. Микробно-тканевой комплекс кишечника и хроническая сердечная недостаточность (часть 1): патогенез // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021. Т. 17, № 3. С. 462–469.

5. Власова Т.В., Шкарин В.В., Соловьева Е.В., Романова С.В., Макарова Т.Ю. Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость для коморбидного больного // Медицинский совет. 2017. № 7. С. 98–101.

6. Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // РМЖ. 2021. Т. 29, № 4. С. 10–16.

7. Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 8. С. 42–48.

8. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид-потенциал кишечной микробиоты // Российский кардиологический журнал. 2022. Т. 27, № 9. С. 142–147.

9. Глущенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость-одна из важнейших проблем здравоохранения // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 4, № 1. С. 56–63.

10. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Шевцова Н.С., Короткова Т.Н., Кочина А.С. Влияние кишечной микробиоты на развитие инсулинорезистентности // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 10. С. 84–95.

11. Денисюк Т.А., Лосицкая О.С., Григорьян А.Ю. Эндотелиальная дисфункция при синдроме системного воспалительного ответа: эффективность фармакотерапии с использованием ингибиторов β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА-редуктазы // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №3. С. 100–104. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-100-104. EDN PQXSUE.

12. Дзугкоев С.Г., Можаева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции // Фундаментальные исследования. 2014. № 4. С. 198–204.

13. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси" микробиота-кишечник-печень" // Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 7. С. 69–75.

14. Егорова Е.Н., Калинкин М.Н., Мазур Е.С. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. Т. 10, № 1. С. 16–19.

15. Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинкин М.Н., Мазур Е.С. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. 2012. № 3. С. 25–27.

16. Карасева Ю.В, Наумова Э.М, Токарев А.Р., Гусак Ю.К. Физиология стресса // Клиническая медицина и фармакология. 2018. Т. 4, № 1. С. 34–41.

17. Киреев С.С., Токарев А.Р. Центральная и периферическая гемодинамика при ожирении (литературный обзор проблемы и собственные исследования) // Вестник новых медицинских технологий.

Электронное издание. 2015. №2. Публикация 3-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf (дата обращения: 26.05.2015). DOI: 10.12737/11432.

18. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // РМЖ. 2017. Т. 25, № 17. С. 1244–1247.

19. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61, № 10. С. 723–726.

20. Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Барламов П.Н., Рочев В.П. Клиническая характеристика больных с сочетанным течением язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и артериальной гипертензии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 6 (130). С. 19–22.

21. Любашина О.А., Сиваченко И.Б., Бусыгина И.И. Амигдалофугальная модуляция висцеральной ноцицептивной трансмиссии в каудальной вентролатеральной ретикулярной области продолговатого мозга крысы в норме и при кишечном воспалении // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. 2021. Т. 107, № 10. С. 1219–1234.

22. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., Корочанская Н.В., Лялюкова Е.А., Мокшина М.В., Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Мецаева З.В., Петелин Д.С., Симаненков В.И., Ситкин С.И., Черемушкин С.В., Черногорова М.В., Хавкин А.И. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 8 (192). С. 5–117.

23. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Михеева О.М. Сердечно-сосудистая патология при заболеваниях органов пищеварения // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 5. С. 69–74

24. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Мозговой С.И., Николаев Н.А., Нелидова А.В. Особенности нарушения кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 2. С. 222–227.

25. Ляпина И.Н., Завырылина П.Н., Начева Л.В. Микробиота кишечника-новый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирское медицинское обозрение. 2021. № 4 (130). С. 26–33

26. Малютина Е.А., Токарев А.Р. Оценка гемодинамики у больных Covid-19 имеющих желудочно-кишечные расстройства (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №2. Публикация 1-8. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-8.pdf (дата обращения: 26.04.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-8.

27. Маталыгина О. А. Питание-кишечная микробиота-сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 1. С. 271–276.

28. Михеева О.М. Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертонией // Клиническая геронтология. 2008. Т. 14, № 1. С. 17-25.

29. Морозов В.Н., Хадарцев А.А. К современной трактовке механизмов стресса // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 1. С. 15–17.

30. Мусаева Н.С., Юлдашев Р.Н, Китьян С.А., Примкулова Г.Н., Валиева З.С. Оценка относительного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов моложе 40 лет // Вопросы науки и образования. 2018. № 3 (15). С. 195–196.

31. Николаев Е.Л., Лазарева Е.Ю. Психотерапия и психологическая помощь больным сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2015. Т. 11, № 1. С. 57–76.

32. Окунев И.М., Кочергина А.М., Кашталап В.В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11, № 2. С. 184–195.

33. Омельяненко М.Г., Шумакова В.А., Суховей Н.А., Щапова Н.Н. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2014. Т. 29, № 3. С. 18–24.

34. Павлов А. И., Хованов А.В., Хаваншанов А.К., Фадина Ж.В., Шамес А.Б. Современная энтеросорбция в коррекции уровня эндотоксинов при неинфекционной диарее // Главный врач Юга России. 2019. № 5 (69). С. 55–60.

35. Пантелеев С.С., Сиваченко И.Б., Бусыгина И.И., Любашина О.А. Эффекты стимуляции инфралимбической коры на реакции нейронов каудальной вентролатеральной ретикулярной формации, вызванные ноцицептивным раздражением толстой кишки крысы // Российский физиологический журнал им. И.М Сеченова. 2020. Т. 106, № 12. С. 1524–1540.

36. Парилов С.Л., Цывцына Л.Ф., Деревцова С.Н. Патология системы блуждающего нерва как морфологический маркер симпатического дисбаланса при внезапной сердечной смерти // Спортивная медицина: наука и практика. 2014. № 4. С. 65-68.

37. Погосова Н.В. Стресс у кардиологических больных. Клинические аспекты влияния на прогноз и тактика врача общей практики в коррекции стресса //Сердце: журнал для практикующих врачей. 2007. Т. 6, № 6. С. 310–315.

38. Покусаева Д.П. Системная эндотоксинемия как фактор риска развития атеросклероза экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий // Патогенез. 2020. Т. 18, № 1. С. 42–50.

39. Поляков Д.С, Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН // Кардиология. 2021. Т. 61, № 4. С. 4–14.

40. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2*) // Кардиология. 2019. Т. 59, № 4S. С. 33–43.

41. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Амиров Н.Б. Микробиота кишечника и ее значение для здоровья человека // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, № 5. С. 81–94.

42. Сиваченко И. Б., Павлова М.Б., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Пантелеев С.С., Дюжикова Н.А., Любашина О.А. Импульсная активность и нестабильность генома нейронов миндалевидного комплекса у крыс селектированных линий с контрастной возбудимостью нервной системы в нормальных и стрессовых условиях // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. Т. 70, № 5. С. 655–667.

43. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46, № 5. С. 396–425.

44. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. Т. 64, № 1. С. 34–41.

45. Токарев А.Р. Аппаратная диагностика и патогенетическое лечение профессионального стресса: дис…. к.м.н, Москва, 2021. 162 с.

46. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019- 3/3-10.pdf (дата обращения: 18.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469.

47. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 233–239.

48. Токарев А.Р., Паньшина М.В., Купеев Р.В. Психоэмоциональный стресс и сахарный диабет 2-го типа: Немедикаментозное лечение // Терапевт. 2019. № 10. С. 19–23.

49. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение 2742161 C1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020.

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

51. Токарева С.В., Токарев А.Р., Паньшина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf (дата обращения: 23.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496.

52. Троицкий М.С., Токарев А.Р., Гладких П.Г. Возможности коррекции психоэмоционального стресса (краткий обзор литературы). В сборнике «Перспективы вузовской науки». 2016. С. 66–77.

53. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Ромасенко Л.В., Деев А.Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования // Кардиология. 2007. Т. 3. С. 28–37.

54. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 3. Публикация 8-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf (дата обращения: 30.09.2015). DOI: 10.12737/ 13378

55. Хадарцев А.А., Наумова Э.В., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. Т. 29, № 1. С. 93–100.

56. Ahlawat S., Sharma K.K. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking // Letters in applied microbiology. 2021. Т. 72, № 6. С. 636–668.

57. De Filippis A., Ullah H., Baldi A., Dacrema M., Esposito C. Gastrointestinal disorders and metabolic syndrome: Dysbiosis as a key link and common bioactive dietary components useful for their treatment // International Journal of Molecular Sciences. 2020. Т. 21, № 14. С. 4929.

58. Idrizaj E., Train C.,Vannucchi M.G., Baccari M.C. Nitric oxide: from gastric motility to gastric dysmotility // International journal of molecular sciences. 2021. Т. 22, № 18. С. 9990.

59. Jin M., Qian Z., Yin J., Xu W., Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease // Journal of cellular and molecular medicine. 2019. Т. 23. № 4. С. 2343–2350.

60. Lippert K., Kedenko L., Antonielli L., Kedenko I., Gemeier C., Leitner M., Kautzky-Willer A., Paulweber B., Hackl E. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults // Beneficial microbes. 2017. Т. 8, № 4. С. 545–556.

61. Novakovic M., Rout A., Kingsley T., Kirchoff R., Singh A. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases // World Journal of Cardiology. 2020. Т. 12, № 4. С. 110.

62. Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Belostotskii N.I., Khomeriki S.G., Akhmadullina O.V., Zviaglova M.I., Dbar S.R. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide //Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 8. С. 49–57.

63. Sato J., Kanazawa A., Ikeda F., Yoshihara T., Goto H., Abe H. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes // Diabetes care. 2014. Т. 37, № 8. С. 2343–2350.

64. Sircana A., Framarin L., Leone N., Berrutti M., Castellino F. Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence? // Current diabetes reports. 2018. Т. 18, № 10. С. 1-11.

65. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella, CGut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease // Nature Reviews Cardiology. 2022. №1. С. 1–14.

66. Witkowski M., Weeks T.L., Hazen S. L. Gut microbiota and cardiovascular disease // Circulation research. 2020. Т. 127, № 4. С. 553–570.

67. Zhu Q., Gao R., Zhang Y., Pan D., Zhu Y., Zhang X. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease // Physiological genomics. 2018. Т. 50, № 10. С. 893–903.

References

1. Al'janov AL, Gorpinich AB, Matjuhin AN, Privalova IL, Simonenko AP. Farmakokorrekcija ishemicheskogo porazhenija pecheni i kishechnika v jeksperimente [Pharmacocorrection of ischemic liver and intestinal lesions in an experiment]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2008;2:13-4. Russian.

2. Afonas'eva TM. Jendotelial'naja disfunkcija. Vozmozhnosti rannej diagnostiki [Endothelial dysfunction. Early diagnostic capabilities]. Mediko-farmacevticheskij zhurnal «Pul's». 2016;18(11):101-4. Russian.

3. Blinova VV, Bogdanova TM, Semenova VA, Pasechnik AD, Bobrov GV. Narushenija serdechnogo ritma i provodimosti pri zabolevanijah pishhevoda i zheludochno-kishechnogo trakta [Cardiac rhythm and conduction disorders in diseases of the esophagus and gastrointestinal tract]. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2020;6:207-8. Russian.

4. Vlasov AA, Salikova SP, Golovkin NV, Grinevich VB. Mikrobno-tkanevoj kompleks kishechnika i hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' (chast' 1): patogenez [Microbial-tissue complex of the intestine and chronic heart failure (part 1): pathogenesis]. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2021;17(3):462-9. Russian.

5. Vlasova TV, Shkarin VV, Solov'eva EV, Romanova SV, Makarova TJu. Kardiovaskuljarnye i gastrointestinal'nye svjazi: prognosticheskaja znachimost' dlja komorbidnogo bol'nogo [Cardiovascular and gastrointestinal connections: prognostic significance for a comorbid patient]. Medicinskij sovet. 2017;7:98-101. Russian.

6. Gaus OV, Beljakov DG. Sovremennye vzgljady na rol' kishechnoj mikrobioty v formirovanii patologii kishechnika [Modern views on the role of intestinal microbiota in the formation of intestinal pathology]. RMZh. 2021;29(4):10-6. Russian.

7. Gaus OV, Livzan MA. Sindrom razdrazhennogo kishechnika: chto my znaem o simptomah segodnja? [Irritable bowel syndrome: what we know about the symptoms of this day?] Consilium Medicum. 2019;21(8):42-8. Russian.

8. Grigor'eva IN. Ateroskleroz i trimetilamin-N-oksid-potencial kishechnoj mikrobioty [Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide-the potential of the intestinal microbiota]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2022;27(9):142-7. Russian.

9. Glushhenko VA, Irklienko EK. Serdechno-sosudistaja zabolevaemost'-odna iz vazhnejshih problem zdravoohranenija [Cardiovascular morbidity is one of the most important health problems]. Medicina i organizacija zdravoohranenija. 2019;4(1):56-63. Russian.

10. Demidova TJu, Lobanova KG, Shevcova NS, Korotkova TN, Kochina AS. Vlijanie kishech-noj mikrobioty na razvitie insulinorezistentnosti [The effect of intestinal microbiota on the development of insulin resistance]. Medicinskij sovet. 2022;16(10):84-95. Russian.

11. Denisjuk TA, Losickaja OS, Grigor'jan AJu. Jendotelial'naja disfunkcija pri sindrome sistemnogo vospalitel'nogo otveta: jeffektivnost' farmakoterapii s ispol'zovaniem ingibitorov β-gidroksi-β-metilglutaril-KoA-reduktazy [Endothelial dysfunction in systemic inflammatory response syndrome: efficacy of pharmacotherapy using β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2022;3:100-4. DOI: 10.24412/1609-2163-2022-3-100-104. EDN PQXSUE. Russian.

12. Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Takoeva EA, Dzugkoeva FS, Margieva OI. Mehanizmy razvitija jendotelial'noĭ disfunkcii i perspektivy korrekcii [Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects of correction]. Fundamental'nye issledovanija. 2014;4:198-204. Russian.

13. Dicheva DT, Andreev DN. Patogeneticheskoe i klinicheskoe znachenie osi" mikrobiota-kishechnik-pechen"' [Pathogenetic and clinical significance of the axis "microbiota-intestine-liver"]. Medicinskij sovet. 2022;16(7):69-75. Russian.

14. Egorova EN, Kalinkin MN, Mazur ES. Sistemnoe vospalenie v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [Systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure]. Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal. 2012;10(1):16-9. Russian.

15. Egorova EN, Mazur VV, Kalinkin MN, Mazur ES. Rol' jendotoksina i sistemnogo vospa-lenija v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The role of endotoxin and systemic inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012(3):25-7. Russian.

16. Karaseva JuV, Naumova JeM, Tokarev AR, Gusak JuK. Fiziologija stressa [Physiology of stress]. Klinicheskaja medicina i farmakologija. 2018;4(1):34-41. Russian.

17. Kireev SS, Tokarev AR. Central'naja i perifericheskaja gemodinamika pri ozhirenii (literaturnyj obzor problemy i sobstvennye issledovanija) [Central and peripheral hemodynamics in obesity (literary review of the problem and own research)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 May 26];2 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5156.pdf. DOI: 10.12737/11432.

18. Kozhevnikov AA, Raskina KV, Martynova EJu, Tjaht AV, Perfil'ev AV, Drapkina OM. Kishechnaja mikrobiota: sovremennye predstavlenija o vidovom sostave [Intestinal microbiota: modern ideas about species composition, functions and research methods], funkcijah i metodah issledovanija. RMZh. 2017;25(17):1244-7. Russian.

19. Kuznecova JeJe, Gorohova VG, Bogorodskaja SL. Mikrobiota kishechnika. Rol' v razvitii razlichnyh patologij [Gut microbiota. Role in the development of various pathologies]. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2016;61(10):723-6. Russian.

20. Kravcova TJu, Shhekotov VV, Barlamov PN, Rochev VP. Klinicheskaja harakteristika bol'nyh s sochetannym techeniem jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki i arterial'noj gipertenzii [Clinical characteristics of patients with a combined course of duodenal ulcer and arterial hypertension]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2016;6 (130):19-22. Russian.

21. Ljubashina OA, Sivachenko IB, Busygina II. Amigdalofugal'naja moduljacija visceral'noj nociceptivnoj transmissii v kaudal'noj ventrolateral'noj retikuljarnoj oblasti prodolgovatogo mozga krysy v norme i pri kishechnom vospalenii [Amygdalofugal modulation of visceral nociceptive transmission in the caudal ventrolateral reticular region of the rat medulla oblongata in normal and intestinal inflammation]. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM Sechenova. 2021;107(10):1219-34. Russian.

22. Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel' BA, Korochanskaja NV, Ljaljukova EA, Mokshina MV, Mehtiev SN, Mehtieva OA, Mecaeva ZV, Petelin DS, Simanenkov VI, Sitkin SI, Cheremushkin SV, Chernogorova MV, Havkin AI. Funkcional'nye zabolevanija organov pishhevarenija [Functional diseases of the digestive organs. Crossroads syndromes]. Sindromy perekresta. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2021;8 (192):5-117. Russian.

23. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Miheeva OM. Serdechno-sosudistaja patologija pri zabolevanijah organov pishhevarenija [Cardiovascular pathology in diseases of the digestive system]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2011;5:69-74. Russian.

24. Livzan MA, Krolevec TS, Mozgovoj SI, Nikolaev NA, Nelidova AV. Osobennosti narushenija kishechnoj mikrobioty v razvitii metabolicheskih narushenij pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [Features of the destruction of the intestinal microbiota in the development of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease]. Terapevticheskij arhiv. 2021;93(2):222-7. Russian.

25. Ljapina IN, Zavyrylina PN, Nacheva LV. Mikrobiota kishechnika-novyj faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij [Intestinal microbiota-a new risk factor for cardiovascular diseases]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2021;4 (130):26-33. Russian.

26. Malyutina EA, Tokarev AR. Ocenka gemodinamiki u bol'nyh Covid-19 imejushhih zheludochno-kishechnye rasstrojstva (kratkoe soobshhenie) [Assessment of hemodynamics in Covid-19 patients with gastrointestinal disorders (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Apr 26];2 [about 5 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-2/1-8.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-2-1-8.

27. Matalygina OA. Pitanie-kishechnaja mikrobiota-serdechno-sosudistye zabolevanija [Nutrition-intestinal microbiota-cardiovascular diseases. A new dimension]. Novoe izmerenie. Medicina: teorija i praktika. 2019;4(1):271-6. Russian.

28. Miheeva OM. Jazvennaja bolezn' u pozhilyh pacientov s arterial'noj gipertoniej [Peptic ulcer disease in elderly patients with arterial hypertension]. Klinicheskaja gerontologija. 2008;14(1):17-25. Russian.

29. Morozov VN, Hadarcev AA. K sovremennoj traktovke mehanizmov stressa [Towards a modern interpretation of stress mechanisms]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010;17(1):15-7. Russian.

30. Musaeva NS, Juldashev RN Kit'jan SA, Primkulova GN, Valieva ZS. Ocenka otnositel'nogo riska smerti ot serdechno-sosudistyh zabolevanij u pacientov molozhe 40 let [Assessment of the relative risk of death from cardiovascular diseases in patients younger than 40 years]. Voprosy nauki i obrazovanija. 2018;3 (15):195-6. Russian.

31. Nikolaev EL, Lazareva EJu. Psihoterapija i psihologicheskaja pomoshh' bol'nym serdechno-sosudistymi zabolevanijami [Psychotherapy and psychological assistance to patients with cardiovascular diseases]. Vestnik psihiatrii i psihologii Chuvashii. 2015;11(1):57-76. Russian.

32. Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Hronicheskaja i ostraja dekompensirovannaja serdechnaja nedostatochnost': aktual'nye voprosy [Chronic and acute decompensated heart failure: topical issues]. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2022;11(2):184-95. Russian.

33. Omel'janenko MG, Shumakova VA, Suhovej NA, Shhapova NN. Psihojemocional'nye naru-shenija i jendotelial'naja disfunkcija v razvitii serdechno-sosudistyh zabolevanij, associirovannyh s aterosklerozom [Psychoemotional disorders and endothelial dysfunction in the development of cardiovascular diseases associated with atherosclerosis]. Sibirskij zhurnal klinicheskoj i jeksperimental'noj mediciny. 2014;29(3):18-24. Russian.

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

35. Panteleev SS, Sivachenko IB, Busygina II, Ljubashina OA. Jeffekty stimuljacii infralimbicheskoj kory na reakcii nejronov kaudal'noj ventrolateral'noj retikuljarnoj formacii, vyzvannye nociceptivnym razdrazheniem tolstoj kishki krysy [The effects of stimulation of the infralimbic cortex on the reactions of neurons of the caudal ventrolateral reticular formation caused by nociceptive irritation of the rat colon]. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. IM Sechenova. 2020;106(12):1524-40. Russian.

36. Parilov SL, Cyvcyna LF, Derevcova SN. Patologija sistemy bluzhdajushhego nerva kak morfologicheskij marker simpaticheskogo disbalansa pri vnezapnoj serdechnoj smerti [Pathology of the vagus nerve system as a morphological marker of sympathetic imbalance in sudden cardiac death]. Sportivnaja medicina: nauka i praktika. 2014;4:65-8. Russian.

37. Pogosova NV. Stress u kardiologicheskih bol'nyh. Klinicheskie aspekty vlijanija na prognoz i taktika vracha obshhej praktiki v korrekcii stressa [Stress in cardiac patients. Clinical aspects of influence on prognosis and tactics of a general practitioner in stress correction]. Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej. 2007;6(6):310-5. Russian.

38. Pokusaeva DP. Sistemnaja jendotoksinemija kak faktor riska razvitija ateroskleroza jekstrakranial'nogo otdela brahiocefal'nyh arterij [Systemic endotoxinemia as a risk factor for the development of atherosclerosis of the extracranial brachiocephalic arteries]. Patogenez. 2020;18(1):42-50. Russian.

39. Poljakov DS, Fomin IV, Belenkov JuN, Mareev VJu, Ageev FT, Artem'eva EG. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto izmenilos' za 20 let nabljudenija? [Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EPOCH-CHF study] Rezul'taty issledovanija JePOHA-HSN. Kardiologija. 2021;61(4):4-14. Russian.

40. Poljakov DS, Fomin IV, Vajsberg AR. JePOHA-D-HSN: gendernye razlichija v prognoze zhizni bol'nyh HSN pri ostroj dekompensacii serdechnoj nedostatochnosti (chast' 2*) [EPOCH-D-CHF: gender differences in the prognosis of life of CHF patients with acute decompensation of heart failure (part 2*)]. Kardiologija. 2019;59(4S):33-43. Russian.

41. Safina DD, Abdulhakov SR, Amirov NB. Mikrobiota kishechnika i ee znachenie dlja zdorov'ja cheloveka [Gut microbiota and its significance for human health]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2021;14(5):81-94. Russian.

42. Sivachenko IB, Pavlova MB, Vajdo AI, Shirjaeva NV, Panteleev SS, Djuzhikova NA, Ljubashina OA. Impul'snaja aktivnost' i nestabil'nost' genoma nejronov mindalevidnogo kompleksa u krys selektirovannyh linij s kontrastnoj vozbudimost'ju nervnoj sistemy v normal'nyh i stressovyh uslovijah [Impulse activity and instability of the genome of amygdala complex neurons in rats of selected lines with contrast excitability of the nervous system systems in normal and stressful conditions]. Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. IP. Pavlova. 2020;70(5):655-67. Russian.

43. Sitkin SI, Vahitov TJa, Dem'janova EV. Mikrobiom, disbioz tolstoj kishki i vospali-tel'nye zabolevanija kishechnika: kogda funkcija vazhnee taksonomii [Microbiome, colon dysbiosis and inflammatory bowel diseases: when function is more important than taxonomy]. Al'manah klinicheskoj mediciny. 2018;46(5):396-425. Russian.

44. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova JeB, Lagutina DD. Markery jendotelial'noj disfunkcii: patogeneticheskaja rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury) [Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance (literature review)]. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2019;64(1):34-41. Russian.

45. Tokarev AR. Apparatnaja diagnostika i patogeneticheskoe lechenie professional'nogo stressa [Hardware diagnostics and pathogenetic treatment of occupational stress] [dissertation], Moscow; 2021. Russian.

46. Tokarev AR. Nejro-citokinovye mehanizmy ostrogo stressa (obzor literatury) [Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Jun 18];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469.

47. Tokarev AR, Kireev SS. Gipoksija pri arterial'noj gipertenzii (kratkij obzor literatury) [Hypoxia in arterial hypertension (a brief review of the literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2016;23(2):233-9. Russian.

48. Tokarev AR, Pan'shina MV, Kupeev RV. Psihojemocional'nyj stress i saharnyj diabet 2-go tipa: Nemedikamentoznoe lechenie [Psychoemotional stress and type 2 diabetes mellitus: Non-drug treatment]. Terapevt. 2019;10:19-23. Russian.

49. Tokarev AR, Antonov AA, Hadarcev AA. Sposob diagnostiki stressoustojchivosti [Method of diagnosing stress resistance]. Patent na izobretenie 2742161 C1, 02.02.2021. Zajavka № 2020116266 ot 24.04.2020. Russian.

50. Tokareva SV, Hadarcev AA. Jenterosorbcija, kak metod lechenija intoksikacii i serotoninovoj nedostatochnosti (kratkij obzor otechestvennoj literatury) [Enterosorption as a method of treatment of intoxication and serotonin deficiency (a brief review of Russian literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2021 [about 7 p.];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-1.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-3-3-1.

51. Tokareva SV, Tokarev AR, Pan'shina MV. Sposoby vyjavlenija kardiometabolicheskogo riska u ljudej s visceral'nym ozhireniem i vozmozhnosti ego kompleksnoj korrekcii metodami lazernogo izluchenija i transkranial'noj jelektrostimuljacii (obzor literatury) [Methods of detecting cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibility of its complex correction by laser radiation and transcranial electrical stimulation (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Jul 23];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-5.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16496.

52. Troickij MS, Tokarev AR, Gladkih PG. Vozmozhnosti korrekcii psihojemocional'nogo stressa (kratkij obzor literatury) [Possibilities of correction of psychoemotional stress (a brief review of the literature)]. V sbornike «Perspektivy vuzovskoj nauki». 2016. Russian.

53. Chazov EI, Oganov RG, Pogosova GV, Shal'nova SA, Romasenko LV, Deev AD. Kliniko-jepidemiologicheskaja programma izuchenija depressii v kardiologicheskoj praktike: u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezn'ju serdca (KOORDINATA): rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija [Clinical and epidemiological program for the study of depression in cardiology practice: in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (COORDINATE): results of a multicenter study]. Kardiologija. 2007;3:28-37. Russian.

54. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihojemocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrekcii (obzor literatury) [Psychoemotional stress in sports. Physiological bases and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf. DOI: 10.12737/ 13378

55. Hadarcev AA, Naumova JeV, Valentinov BG, Grachev RV. Jeritrocity i okislitel'nyj stress (obzor literatury) [Erythrocytes and oxidative stress (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2022;29(1):93-100. Russian.

56. Ahlawat S, Sharma KK. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking. Letters in applied microbiology. 2021;72(6):636-68.

57. De Filippis A, Ullah H, Baldi A, Dacrema M, Esposito C. Gastrointestinal disorders and metabolic syndrome: Dysbiosis as a key link and common bioactive dietary components useful for their treatment. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(14):4929.

58. Idrizaj E, Train C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric oxide: from gastric motility to gastric dysmotility. International journal of molecular sciences. 2021;22(18):9990.

59. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. Journal of cellular and molecular medicine. 2019;23(4):2343-50.

60. Lippert K, Kedenko L, Antonielli L, Kedenko I, Gemeier C, Leitner M, Kautzky-Willer A, Paulweber B, Hackl E. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. Beneficial microbes. 2017;8(4):545-56.

61. Novakovic M, Rout A, Kingsley T, Kirchoff R, Singh A. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. World Journal of Cardiology. 2020;12(4):110.

62. Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, Belostotskii NI, Khomeriki SG, Akhmadullina OV, Zviaglova MI, Dbar SR. Enteropathy with impaired membrane digestion and rebamipide. Consilium Medicum. 2019;21(8):49-57.

63. Sato J, Kanazawa A, Ikeda F, Yoshihara T, Goto H, Abe H. Gut dysbiosis and detection of "live gut bacteria" in blood of Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes care. 2014;37(8):2343-50.

64. Sircana A, Framarin L, Leone N, Berrutti M, Castellino F. Altered gut microbiota in type 2 diabetes: just a coincidence? Current diabetes reports. 2018;18(10):1-11.

65. Violi F, Cammisotto V, Bartimoccia S, Pignatelli P, Carnevale R, Nocella, CGut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. Nature Reviews Cardiology. 2022;1:1-14.

66. Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. Circulation research. 2020;127(4):553-70.

67. Zhu Q, Gao R, Zhang Y, Pan D, Zhu Y, Zhang X. Dysbiosis signatures of gut microbiota in coronary artery disease. Physiological genomics. 2018;50(10):893-903.

Библиографическая ссылка:
Малютина Е.А., Токарева С.В. Влияние стресса и желудочно-кишечных расстройств на прогрессирование гемодинамических нарушений у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-5.pdf (дата обращения: 30.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-5. EDN XBLWRI*

Bibliographic reference:
Malyutina EA, Tokareva SV. Vlijanie stressa i zheludochno-kishechnyh rasstrojstv na progressirovanie gemodinamicheskih narushenij u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijami (obzor literatury) [Effects of stress and gastrointestinal disorders on the progression of hemodynamic disorders in patients with cardiovascular diseases (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 30];1 [about 10 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-5.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-5. EDN XBLWRI

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-6 EDN OUZOWE **

РАННЯЯ ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У СТУДЕНТОК

Е.А. МАЛЮТИНА[*,**], К.А. ХАДАРЦЕВА[**]

[*]АНО НОЦ «ФАРМА 2030», проект ОКРИС, рабочий поселок Шаховская, деревня Судислово, д. 2б часть 2, помещение 2, Московская область, 143700, Россия
[**]ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. ***Введение.*** В статье освещена проблема нарушения менструальной функции у студенток первокурсниц, роль стресса и детских болезней в нарушении нейроэндокринного звена репродуктивной системы девочки. Показана значимость определения стрессоустойчивости в профилактики бесплодия. ***Цель исследования*** **–** оценить стрессоустойчивость у студенток первокурсниц с нарушением менструальной функции, до начала экзаменационной сессии. ***Материал и методы исследования.*** Было обследовано 50 студенток первокурсниц медицинского института. В анамнезе нарушения менструальной функции, стрессы и детские болезни. Диагностику функционального состояния организма, вегетативной нервной системы и стрессоустойчивости проводили на аппаратно-программном комплексе «Симона 111». ***Результаты и их обсуждение.*** Выявлены высокий и нормальный уровень стресса у студенток-первокурсниц с нарушением менструальной функции. У 70% девочек с высоким уровнем стресса возможной причиной нарушения менструальной функции был стресс, а у 20% девочек с нормальной стрессоустойчивостью детские болезни. ***Заключение.*** Показано влияние высокого стресса и детских болезней на нарушение менструальной функции студенток. Установлена значимость определения стрессоустойчивости у молодых девушек в профилактике бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, нарушение менструальной функции, стрессоустойчивость стресс, студентки.

EARLY PREVENTION OF MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN FEMALE STUDENTS

E.A. MALYUTINA[*,**], K.A. KHADARTSEVA[**]

[*]ANO REC "PHARMA 2030", OKRIS project, Shakhovskaya work settlement, Sudislovo village, 2b part 2, room 2, Moscow region, 143700, Russia
[**]Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. ***Introduction.*** The article highlights the problem of menstrual function disorders in first-year students, the role of stress and childhood diseases in the violation of the neuroendocrine link of the girl's reproductive system. The importance of determining stress resistance in the prevention of infertility is shown. ***The aim of the study*** was to assess the stress resistance of first–year female students with menstrual dysfunction before the start of the examination session. ***Material and methods of research***. 50 first-year students of the medical institute were examined. A history of menstrual function disorders, stress and childhood illnesses. Diagnostics of the functional state of the organism, the autonomic nervous system and stress resistance were carried out on the hardware and software complex "Simona 111". ***Results and their discussion***. High and normal levels of stress were revealed in first-year students with menstrual dysfunction. In 70% of girls with a high level of stress, stress was a possible cause of menstrual dysfunction, and in 20% of girls with normal stress resistance, childhood diseases. ***Conclusion***. The influence of high stress and childhood diseases on the violation of menstrual function of female students is shown. The importance of determining stress resistance in young girls in the prevention of infertility has been established.

Keywords: infertility, menstrual dysfunction, stress resistance, stress, female students.

Введение. В связи с проведением специальной военной операции многие мужчины были вынуждены покинуть места проживания для защиты своей Родины и своих семей. В это время молодые девушки, которые ждут мужчин, должны помнить о своем женском здоровье, проводить профилактику заболеваний органов половой системы и готовиться к деторождению.

По статистике на 100 мужчин от 15 до 25 лет приходится 96 женщин. При наличии у них различных нарушений менструального цикла, высока вероятность развития у них в будущем бесплодия. На менархе могут влиять: условия антенатального развития, ускорение физического развития в раннем детстве (1-3 года) – раннее менархе, генетические факторы, интоксикации, инфекции, профессиональные

вредности, хронический сальпингоофорит, алкоголь, никотин, наркотики, проникающая радиация, экологическая агрессия, гиповитаминоз *С* и *Е,* дефицит *А, В*6, химио- и антибиотикотерпия. Множество этих факторов указывает на то, что менструального функция – хороший маркер общего состояния организма девочки. *Нарушение менструальной функции* (НМФ) у подростков свидетельствуют о разбалансированном статусе нейроэндокринного звена репродуктивной системы девочки. К 20 годам каждой девочке нужно иметь нормальный менструальный цикл, чтобы в дальнейшем не пополнить число бесплодных женщин. Их необходимо обучать правильно считать менструальный цикл от первого дня одной менструации до первого дня другой менструации (он должен быть не менее 21 дня и не более 33 дней). Все исследования делают в определенные дни менструального цикла. Месячные не должны быть обильными (не более 80 мл в сутки), иначе они приводят к анемии. Кровянистые выделения должны быть 3-7 дней – не менее 3 дней (*гипоменорея*) и не более 8 дней (*гиперполименорея*). Целесообразно 1 раз в месяц на 5-7 день менструального цикла проводить самообследование молочных желез. Не реже чем 1 раз в 2 года посещать врача-маммолога, проходить осмотр в медицинском учреждении. Самообследование дает возможность самостоятельно контролировать любые изменения в молочных железах. Если менструации продолжаются более семи дней, то самообследование следует проводить на 8-12 день от первого дня менструации. Желательно проводить обследование в один и тот же день менструального цикла. Следует обращать внимание на: изменение формы размеры груди, огрубление кожи в области груди и соска, появление узелков или уплотнений в молочных железах, даже если они безболезненны, появление выделений из сосков, прощупывание увеличенных узелков (лимфатических) в подмышечной впадине, покраснение, шелушение или воспалительные изменения в груди.

Множество факторов, воздействующих на организм женщины, являются инициаторами развития у них *экзогенного* или *эндогенного* стресса с вероятностью развития тех или иных соматических заболеваний. Поскольку *стресс* отражает «неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование», постольку *стрессоустойчивость* – это способность организма противостоять воздействию стрессоров без развития неблагоприятных последствий для организма [5, 8]. При воздействии на организм любого стрессора активируется работа *вегетативной нервной системы* (ВНС) – как симпатического отдела ВНС, так и парасимпатического отдела ВНС. Активация ВНС реализуется посредством нейроэндокринных механизмов и приводит к развитию стресс-реакции [4, 10]. При воздействии умеренного по силе и короткого по продолжительности стрессора, резервы физиологической адаптации направлены на мобилизацию стресс-реакции, что не приводит к нарушению работы внутренних органов. А при сильном и продолжительном стрессе, то есть при *дистрессе*, происходит интенсивная мобилизация энергетических ресурсов организма, снижение функциональных резервов, в том числе *сердечно-сосудистой системы* (ССС), поэтому резервы физиологической адаптации истощаются, и не могут оказывать сдерживающее влияние на стрессор [6]. Это приводит к нарушению гемодинамики, снижению энергогенеза и развитию разнообразной патологии [3].

Цель исследования – оценка стрессоустойчивости у девочек-первокурсниц с нарушением менструальной функции, до начала экзаменационной сессии.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 50 студенток первокурсниц медицинского института. По данным анамнеза у них самой распространенной причиной НМФ были стрессы (сдача зачетов, экзаменов, ЕГЭ перед поступлением, влюблённость, ссоры, прибавка веса).

В соответствии с возможностями оборудованной АНО НОЦ «Фарма 2030» лаборатории гемодинамики на базе Медицинского клинического центра медицинского института Тульского государственного университета в рамках проекта «ОКРИС» (**О**ценка **К**ардио-**Р**иска **И С**тресса) – использовался *аппаратно-программный комплекс* (АПК) Симона 111». В состав АПК «Симона 111» входит компьютер и электронно-измерительный блок с 9 измерительными каналами: реокардиограф, электрокардиограф, пульсоксиметр, неинвазивный измеритель АД, температура тела (2 канала), электроэнцефалограф, газовый модуль (*О*2 + *СО*2), механика дыхания и метаболограф. С помощью АПК неинвазивно измерялись показатели центральной и периферической гемодинамики, функции внешнего дыхания, транспорта и потребления кислорода, метаболизма, температуры тела, функционального состояния организма, активности вегетативной и центральной нервной систем. Анализ проводился с учетом индивидуальной гендерно-возрастной и росто-весовой нормы. Мониторинг ведется по 127 показателям и их трендам с использованием 17 осциллограмм и номограмм [1, 2, 7, 9].

При диагностике состояния пациентов осуществлялся анализ трендов как простых, так и интегральных показателей АПК «Симона 111»:

– *интегральный баланс* (ИБ). Диапазон нормы 0±100%. Представляет собой сумму процентных отклонений от нормы показателей центральной и периферической гемодинамики. Характеризует уровень функционирования ССС. У людей с высоким уровнем здоровья ИБ всегда выше 100%. При стрессе ИБ растёт за счет увеличения уровня функционирования ССС, а при дистрессе за счет истощения резервов ССС, будет наблюдаться снижение ИБ относительно исходных величин;

– *индекс симпатической активности* (ИСА). Характеризует активность симпатического отдела ВНС. Диапазон нормы для обычного здорового человека 50±20 отн.ед. У профессионального спортсмена или человека с высоким уровнем физической подготовки норма равна 25±5 отн.ед. ИСА повышается при стрессе, физических нагрузках, различных патологиях ССС. Снижение ИСА наблюдается в покое и во время сна;

– *индекс стрессоустойчивости* (ИСУ). Диапазон нормы 10±2 отн. ед. Оценивает баланс между активностью симпатической нервной системы и ССС. При стрессе вместе с активизацией симпатической нервной системы растет активность ССС. При дистрессе ИСУ ниже нормы;

– *кардиальный резерв* (КР). Диапазон нормы 5±1 отн. ед. Отражает соотношение продолжительности фаз сердечного цикла – времени диастолы, времени электрической систолы, времени механической систолы.

Результаты и их обсуждение. В ходе обследования студенток-первокурсниц, имеющих НМФ в анамнезе, до начала экзаменационной сессии было выявлено:

– высокий ИБ у 90% девочек, отражающий повышенную активность ССС, что характерно для стресса;

– ИСА у 90% девочек выше верхней границы нормы, характеризует высокое напряжение симпатической нервной системы. У остальных 10% девочек наблюдалась нормосимпатикотония;

– низкий КР у 50% девочек говорит о снижении работы сердца, поскольку расходуется для поддержания ИБ на высоком уровне. У остальных 50% девочек КР в норме;

– высокий ИСУ у 70% девочек говорит о состоянии организма в стрессе, поскольку при стрессе вместе с активизацией симпатической нервной системы (ИСА), растет активность ССС (ИБ), постольку увеличивается и ИСУ. У 30% девочек была нормальная стрессоустойчивость, из них у 20% в анамнезе ранние менархе (в возрасте 10-12 лет), что позволяет определить это причиной НМФ в настоящее время.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что 70% студенток-первокурсниц, имеющие НМФ, до начала экзаменационной сессии находились в состоянии стресса. У 20% девочек возможной причиной НМФ являются детские болезни, у 10% НМФ были вызваны другими причинами.

Заключение. Использование АПК Симона 111 дает возможность ранней диагностики нарушений менструальной функции связанных со стрессом, который можно считать маркером НМФ. Определение стрессоустойчивости целесообразно применять при НМФ для лечения и профилактики бесплодия в дальнейшем.

Литература

1. Антонов А.А., Токарев А.Р. Системный аппаратный мониторинг с помощью программно-аппаратного комплекса при стрессе (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. 2021. Т. 28, № 1. С. 78–79.

2. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 309.

3. Малютина Е.А., Токарев А.Р. Оценка спортивного стресса по динамике стрессоустойчивости. Сборник тезисов конференции с международным участием, посвящённой 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, 2022. С. 264–267.

4. Паньшина М.В., Хадарцева К.А. Стресс и фертильность. Возможности коррекции (литературный обзор материалов тульской научной школы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №1. Публикация 8-6. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-6.pdf (дата обращения: 14.03.2017). DOI: 10.12737/25102.

5. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение 2742161 C1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020.

6. Токарев А.Р., Малыгин В.Л., Хадарцева К.А., Троицкий М.С. Лечение соматоформных и психосоматических расстройств у женщин // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №6. Публикация 1-11. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-11.pdf (дата обращения: 18.12.2019). DOI: 10.24411/2075- 4094-2019-16570.

7. 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. Т. 23, № 4. С. 316–327.

8. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патофизиология стресса как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. № 7. С. 16–21.

9. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Ластовецкий А.Г., Хромушин В.А. Методологический взгляд на аналитические исследования по стрессоустойчивости в спорте высших достижений // Научный вестник Крыма. 2021. № 3 (32). С. 7.

10. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378.

References

1. 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;28(1):78-9. Russian.

2. Leonov BI, Grigorenko VV, Es'kov VM, Hadarcev AA, Iljashenko LK. Avtomatizacija diagnostiki vozrastnyh izmenenij parametrov serdechno-sosudistoj sistemy [Automation of diagnostics of age-related changes in parameters of the cardiovascular system]. Medicinskaja tehnika. 2018;3:309. Russian.

3. Maljutina EA, Tokarev AR. Ocenka sportivnogo stressa po dinamike stressoustojchivosti [Evaluation of sports stress by the dynamics of stress resistance]. Sbornik tezisov konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhjonnoj 100-letiju MGMSU im. AI. Evdokimova. Moscow; 2022. Russian.

4. Pan'shina MV, Hadarceva KA. Stress i fertil'nost'. Vozmozhnosti korrekcii (literatur-nyj obzor materialov tul'skoj nauchnoj shkoly) [Stress and fertility. Possibilities of correction (literary review of materials of the Tula scientific school)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017 [cited 2017 Mar 14];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-1/8-6.pdf. DOI: 10.12737/25102.

5. Tokarev AR, Antonov AA, Hadarcev AA. Sposob diagnostiki stressoustojchivosti [A method for diagnosing stress resistance]. Patent na izobretenie 2742161 C1, 02.02.2021. Zajavka № 2020116266 ot 24.04.2020. Russian.

6. Tokarev AR, Malygin VL, Hadarceva KA, Troickij MS. Lechenie somatoformnyh i psihosomaticheskih rasstrojstv u zhenshhin [Treatment of somatoform and psychosomatic disorders in women]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Dec 18];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-6/1-11.pdf. DOI: 10.24411/2075- 4094-2019-16570.

7. Tokarev AR, Fedorov SS, Tokareva SV, Naumov AV, Haritonov DV. Vozmozhnosti sovre-mennyh 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;23(4):316-27. Russian.

8. Hadarcev AA, Morozov VN, Karaseva JuV, Hadarceva KA, Fudin NA. Patofiziologija stressa kak balans stressogennyh i antistressovyh mehanizmov [Pathophysiology of stress as a balance of stressful and antistress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

9. Hadarcev AA, Tokarev AR, Lastoveckij AG, Hromushin VA. Metodologicheskij vzgljad na analiticheskie issledovanija po stressoustojchivosti v sporte vysshih dostizhenij [Methodological view on analytical studies on stress resistance in high-performance sports]. Nauchnyj vestnik Kryma. 2021;3 (32):7. Russian.

10. Hadarcev AA, Fudin NA. Psihojemocional'nyj stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy i vozmozhnosti korrekcii (obzor literatury) [Psychoemotional stress in sports. Physiological bases and possibilities of correction (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2015 [cited 2015 Sep 30];3 [about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf. DOI: 10.12737/13378.

Библиографическая ссылка:
Малютина Е.А., Хадарцева К.А. Ранняя профилактика нарушений менструальной функции у студенток // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-6. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-6.pdf (дата обращения: 31.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-6. EDN OUZOWE*

Bibliographic reference:
Malyutina EA, Khadartseva KA. Rannjaja profilaktika narushenij menstrual'noj funkcii u studentok [Early prevention of menstrual function disorders in female students]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 31];1 [about 4 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-6.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-6. EDN OUZOWE

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-7 EDN TBWLNA **

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ТЕСТ С ТРАНЗИТОРНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ
(случай из практики)

А.Р. ТОКАРЕВ, А.С. БРОСАЛОВ, Д.А. КРИЦИН, М.П. ЧЕРНОВ, С.В. ТОКАРЕВА, Е.А. МАЛЮТИНА, К.Г. ГЛАДКИХ

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

Аннотация. ***Введение.*** Известно, что у больных ХОБЛ существуют механизмы устойчивости к гипоксии. Однако, до сих пор не разработаны методы оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии. Актуальной задачей является поиск методов оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии. ***Цель исследования*** **–** оценить индивидуальную устойчивость пациента к гипоксии с ХОБЛ с помощью гемодинамического теста с нормобарической транзиторной гипоксией. ***Материалы и методы исследования.*** Гемодинамический тест заключался в измерении показателей гемодинамики с помощью аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга Симона 111» до и после снижения фракции вдыхаемого кислорода. ***Результаты и их обсуждение.*** Проведена транзиторная нормобарическая гипоксия у пациента с ХОБЛ которая вызвала ухудшение сократимости миокарда, повышение сосудистого тонуса и АДср., снижение индекса доставки кислорода, повышение симпатической активности, ухудшение функционального состояния организма и снижение стрессоустойчивости. ***Заключение.*** Данный клинический пример демонстрирует эффективность определения индивидуальной устойчивости к гипоксии у больного ХОБЛ с помощью гемодинамического теста с транзиторной нормобарической гипоксией.

Ключевые слова: ХОБЛ, острая гипоксия, гемодинамика, Симона 111, нормобарическая транзиторная гипоксия

HEMODYNAMIC TEST WITH TRANSIENT NORMOBARIC HYPOXIA AS A WAY TO ASSESS RESISTANCE TO HYPOXIA IN A PATIENT WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (case from practice)

A.R. TOKAREV, A.S. BROSALOV, D.A. KRITSIN, M.P. CHERNOV, S.V. TOKAREVA, E.A. MALYUTINA, K.G. GLADKIKH

Tula State University, Medical Institute, Boldina str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. ***Introduction***. It is known that COPD patients have mechanisms of resistance to hypoxia. However, methods for assessing individual resistance to hypoxia have not yet been developed. An urgent task is to find methods for assessing individual resistance to hypoxia. ***The aim of the study*** was to evaluate the individual resistance of a patient to hypoxia with COPD using a hemodynamic test with normobaric transient hypoxia. Materials and methods of research. The hemodynamic test consisted in measuring hemodynamic parameters using the hardware and software complex "Simon 111 Integrated Monitoring System" before and after a decrease in the fraction of inhaled oxygen. ***Results and their discussion***. Transient normobaric hypoxia was performed in a patient with COPD, which caused a deterioration in myocardial contractility, an increase in vascular tone and ADsr., a decrease in the oxygen delivery index, an increase in sympathetic activity, a deterioration in the functional state of the body and a decrease in stress resistance. ***Conclusion***. This clinical example demonstrates the effectiveness of determining individual resistance to hypoxia in a COPD patient using a hemodynamic test with transient normobaric hypoxia.

Keywords: COPD, acute hypoxia, hemodynamics, Simone 111, normobaric transient hypoxia

Введение. В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой: третьей причиной смерти в мире. Основными симптомами ХОБЛ следующие: одышка при физической нагрузке, снижение толерантности к физическим нагрузкам и хронический кашель. Обострения и коморбидные состояния, как неотъемлемые проявления болезни, вносят значительный вклад в клиническую картину и ухудшение прогноз [1, 6]. У пациентов с ХОБЛ часто развивается респираторная гипоксия, которая приводит к за-

пуску патологических процессов в организме, одним из которых является окислительный стресс, проявляющийся избыточной продукцией активных форм кислорода, которые приводят к мембранодеструкции, избыточной липопероксидации, окислительной модификации клеточных белков, повреждению цитоскелета, деградации мембранных фосфолипидов, а также к запуску программируемой клеточной смерти. Окислительный стресс при острой гипоксии незамедлительно приводит к изменениям состава периферической крови, например, ускоренной гибели эритроцитов при эриптозе [7, 13, 14]. Было показано, что при недостатке кислорода в течение первых 30 минут отмечается увеличение количества всех форменных элементов, а затем, к 180 минуте происходит постепенное их снижение [12].

В ходе нескольких независимых исследований было установлено, что реакция ССС на острую гипоксию индивидуальна. У ряда испытуемых отмечалось снижение АД и рост ЧСС в ответ на острую гипоксию, а у других – прямо противоположная реакция со стороны гемодинамики – снижение ЧСС на фоне повышения АД [2, 5, 16, 17]. Была обнаружена вариативность и других показателей, таких как: ударный объём, минутный объём крови, индекс Кердо и общее периферическое сосудистое сопротивление. Отмеченную вариативность исследователи объяснили неоднородностью испытуемых по их толерантности к транзиторной гипоксии [5].

Хроническая гипоксия, в отличие от острой, ведёт к формированию морфофункциональных компенсаторно-приспособительных изменений в организме [8], заключающихся в усилении синтеза почками эритропоэтина, который усиливает эритропоэз, что в итоге проявляется увеличением содержания эритроцитов до 6-7×10^{12}/л и гемоглобина до 170-180 г/л [3]. При этом изменяется форма кривой диссоциации гемоглобина со сдвигом вниз и вправо, а также наблюдается снижение содержания кислорода в венозной крови и повышение артериовенозной разницы по кислороду [10].

В условиях хронического дефицита кислорода включается приспособительный механизм заключающийся в улучшении уровня перфузии. Этот механизм проявляется в виде увеличения количества функционирующих капилляров, а также и их расширения. Расширение сосудов достигается благодаря снижению миогенного компонента сосудистого тонуса и уменьшению чувствительности резистивных сосудов к действию вазоконстрикторов. Адаптация сердца к хронической гипоксии проявляется в виде гипертрофии миокарда и увеличении в нем числа функционирующих капилляров. Такие изменения приводят к повышению сократимости миокарда и, как следствие, росту ударного объёма и минутного объёма крови [3, 15].

Адаптация ВНС к хронической гипоксии проявляется в виде гипертрофии ганглионарных нейронов и увеличении плотности их окончаний в сердце, а также в увеличении чувствительности и количества рецепторов на клетках всего организма. С помощью механизмов адаптации ВНС обеспечивается более экономная регуляция органов и систем организма [3].

Описанные выше механизмы адаптации на поздних стадиях ХОБЛ истощаются, что приводит к развитию осложнений, наиболее тяжёлым из которых является *хроническая дыхательная недостаточность* (ХДН), проявляющаяся развитием гипоксемии, т.е. снижением содержания кислорода в артериальной крови. Длительная гипоксемия приводит к ухудшению качества жизни, а также развитию таких патологических состояний, как полицитемия, лёгочная гипертензия и сердечные аритмии. Одним из методов терапии, позволяющим предотвратить и устранить последствия гипоксемии, является *длительная кислородотерапия* (ДКТ). Целевые значения ДКТ: *парциальное давление кислорода в артериальной крови* (PaO_2)> 60 мм рт. ст. и *сатурация артериальной крови* (SpO_2)> 90% [6].

По уровню SpO_2 нельзя однозначно судить о наличии или отсутствие гипоксемии так как, он отражает лишь долю оксигенированного гемоглобина. Приведенная ниже формула дает представление о всей газотранспортной функции крови:

$CaO_2 = 1{,}34 \times Hb/10 \times SpO_2 /100 + PaO_2 \times 0{,}0031$, мл/100мл, где

CaO_2 – содержание кислорода в артериальной крови, мл/100мл,

Hb – содержание гемоглобина в крови, г/л,

SpO_2 – сатурация артериальной крови, %,

1,34 – константа Гюфнера, которая показывает, количество кислорода связываемого 1 г гемоглобина, г/мл,

0,0031 – коэффициент растворимости кислорода в плазме крови при стандартных условиях, ммоль×л×10^{-1}×кПа$^{-1}$,

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.

По CaO_2 можно судить о наличии или отсутствии гипоксемии, но не гипоксии. Для получения информации о наличии или отсутствии гипоксии требуется проводить измерение показателей гемодинамики, отражающих наиважнейшую функцию ССС – транспорт кислорода [2]. С этой целью необходимо вычислять *индекс доставки кислорода* (DO_2I), по следующей формуле:

DO_2I = СИ×(1,34×Hb/10×SpO_2/100+PaO_2×0, 0031)×10, мл/мин, где

DO_2I – индекс доставки кислорода, 1/мин/ м^2,

СИ – сердечный индекс, л/мин/м^2,

Hb – содержание гемоглобина в крови, г/л,

SpO_2 – сатурация артериальной крови, %,

PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.,

1,34 – константа Гюфнера, которая показывает, количество кислорода, связываемого 1 г гемоглобина, г/мл,

0,0031 – коэффициент растворимости кислорода в плазме крови при стандартных условиях, ммоль×л×10^{-1}×кПа$^{-1}$ [9, 11].

При острой гипоксии активируются компенсаторные реакции гемодинамики, физиологическим смыслом которых является поддержание аэробного метаболизма, т.е. транспорта кислорода (DO_2I) в пределах диапазона нормы.

Отсутствие таких компенсаторных реакций гемодинамики в ответ на острую гипоксию можно использовать в качестве маркера устойчивости к гипоксии. Учитывая разнообразие компенсаторных реакций организма при ХДН, наличие любой реакции гемодинамики в ответ на острую гипоксию можно использовать в качестве маркера устойчивости к гипоксии у пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования – оценить индивидуальную устойчивость пациента к гипоксии с ХОБЛ с помощью гемодинамического теста с нормобарической транзиторной гипоксией.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе отделения пульмонологии государственного учреждения здравоохранения «Городская больница № 10» г. Тулы. Пациент дал информированное добровольное согласие на участие в исследовании, исследование одобрено этическим комитетом ТулГУ.

С помощью *аппаратно-программного комплекса «Система интегрального мониторинга Симона 111»* (АПК «Симона 111») (Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03787 от 22 августа 2018 г.) регистрировались показатели гемодинамики, *функционального состояния организма* (ФСО) и вегетативной нервной системы. В программном обеспечении АПК «Симона 111» сформированы индивидуальные нормы всех показателей в соответствии с возрастом, полом и росто-весовыми характеристиками пациента. Изучались показатели центральной и периферической гемодинамики: *фракция выброса левого желудочка* (ФВ2), *индекс состояния инотропии* (ИНО), *конечный систолический индекс* (КСИ), *конечный диастолический индекс* (КДИ), *пульсовой индекс периферического сосудистого сопротивления* (ПИПСС), *ударный индекс* (УИ), *сердечный индекс* (СИ), *ударный индекс работы левого желудочка* (УИРЛЖ), ЧСС, *среднее артериальное давление* (АДср.), *систолическое артериальное давление* (АДс.) и *диастолическое артериальное давление* (АДд.). Измерялись также интегральные показатели функционального состояния организма:

– *Кардиальный резерв* (КР), характеризующий резервы работы сердца, а также его выносливость. Диапазон нормы 4,0 – 6,0 отн. ед.

– *Интегральный баланс* (ИБ), суммирующий все стресс индуцированные положительные и отрицательные отклонения от индивидуальной гендерно-возрастной и весовой нормы десяти основных показателей центральной и периферической гемодинамики. Диапазон нормы 0 ±100 отн. ед.

– *Адаптационный резерв* (АР), отражающий суммарный баланс ИБ и КР. АР характеризует устойчивость организма к физическим и психическим нагрузкам, а также к болезням и оперативным вмешательствам. Диапазон нормы 400 – 600 отн. ед.

– *Индекс стрессоустойчивости* (ИСУ). ИСУ отражает баланс функционального состояния ВНС и ССС, т.е. оценивает способность организма бороться со стрессом без развития функциональных и структурных изменений. Диапазон нормы 8,0 – 12,0 отн. ед. [9].

Для оценки ВНС использовались:

– *Индекс симпатической активности* (ИСА), %. ИСА отражает тонус симпатического отдела ВНС. Диапазон нормы 30 – 70 %.

– *Индекс напряжения Баевского* (ИНБ). ИНБ отражает тонус симпатического отдела ВНС. Диапазон нормы 30 – 90 отн. ед.

Для простоты оценки показателей гемодинамики исследовались не абсолютные значения, а их отклонения от среднего значения гендерно-возрастной нормы – δ.

Клинический случай. Пациент – мужчина, 68 лет, рост 168 см, вес 75 кг, проходил лечение в пульмонологическом отделении с диагнозом ХОБЛ, смешанный фенотип с преобладанием эмфизематозного типа, тяжёлое течение, выраженное обострение. Сопутствующих заболеваний пациент не имел. За неделю до госпитализации отмечалось падение сатурации до 80%, нарушение толерантности к физической нагрузке, одышка в покое, кратковременная и недостаточная эффективность ингаляций сальбутамола. Гемоглобин венозной крови 175 г/л. Со слов пациента вне приступа SpO_2 составляла 86%, а в момент приступа она снижалась до 80%. Однако пациент не испытывал дискомфорта, поэтому игнорировал рекомендации пульмонолога о необходимости проведения ДКТ в домашних условиях. На 5 день госпитализации проведён 2 этапный гемодинамический тест с нормобарической транзиторной гипоксией. Первый этап заключался в том, что на фоне кислородотерапии потоком 6 л/мин при SpO_2 96% был начат

неинвазивный мониторинг исследуемых показателей в течение 5 минут (с последующим их усреднением) с помощью АПК «Симона 111». Потом приступали ко второму этапу который заключался в том, что постепенно в течении 2-х минут был снижен поток кислорода до 3 л/мин и достигнуты привычные для пациента значения SpO_2 86%. С этого момента в течении 5 минут выполнена повторная регистрация показателей с последующим их усреднением. Нежелательных реакций и жалоб во время проведения теста не отмечено.

Результаты и их обсуждение. Измеренные с помощью АПК «Симона 111» показатели в ходе проведения гемодинамического теста с транзиторной нормобарической гипоксией приведены в табл. 1

Таблица 1

Показатели гемодинамики и интегральные показатели ФСО обследуемого пациента

Показатель	1 этап	2 этап	Норма
SpO_2, %	96	86	94…100
ЧДД, 1/мин	16	16	10…16
CaO_2, мл/100мл	23	20,4	14,9…22,3
ЧСС, 1/мин	67	70	56...84
δУИ, %	29	21	-20...20
δСИ, %	24	21	-20...20
δDO_2I, %	54	33	-20...20
δКДИ, %	25	19	-20...20
δКСИ, %	18	15	-20...20
ФВ2, %	57	54	50...70
ИНО, %	23	18	-20...20
δПИПСС, %	-43	-35	-20...20
АДср., мм.рт.ст.	73	78	78…118
АДс., мм.рт.ст.	95	102	100…140
АДд., мм.рт.ст.	97	61	60…90
δУИРЛЖ. %	-7	-5	-20...20
ЖГК, 1000/Ом	40	40	30...44
ИСА, %	91	93	30...70
ИНБ, отн. ед.	180	245	30...90
ИБ, отн. ед.	327	244	0±100
КР, отн. ед.	4,78	4,46	4,00...6,00
АР, отн. ед.	638	554	400...600
ИСУ, отн. ед.	8,8	8	8,0...12,0

Во время первого этапа теста отмечалась гипердинамия кровообращения (СИ выше нормы), нормогидратация (ЖГК в норме), гиперволемия (КДИ выше нормы) и гиперсимпатикотония (ИСА и ИНБ выше нормы). Нормальная стрессоустойчивость (ИСУ в пределах нормы).

Во время второго этапа было обнаружено снижение следующих показателей: SpO_2 (-10%), CaO_2 (-2,6%), УИ (-8%), СИ (-3%), КСИ (-3%), КДИ (-25%), ФВ2 (-3%), ИНО (-5%), АДд. (-36 мм рт.ст.) DO_2I (-21%), ИБ (-83 %), КР (-0,32%), АР (-84 отн. ед.), ИСУ (-0,8 отн. ед.). Наблюдалось повышение следующих показателей: ЧСС (+7 1/мин), ПИПСС (+8%), АДср. (+5 мм рт.ст), АДс. (+7 мм рт.ст), УИРЛЖ (+2%), ИСА (+2%), ИНБ (+65 отн. ед.). Значения показателей ЧДД и ЖГК остались неизменными. Транзиторная нормобарическая гипоксия вызвала ухудшение сократимости миокарда, повышение сосудистого тонуса и АДср., снижение индекса доставки кислорода, повышение симпатической активности, ухудшение показателей ФСО и снижение стрессоустойчивости. Отсутствие жалоб у пациента, вероятно, обусловлено сохранением в пределах нормы кислородно-транспортной функции крови (DO_2I) за счёт компенсаторных возможностей в виде высокого содержания гемоглобина в крови (175 г/л). Таким образом, апробированный нами гемодинамический тест с транзиторной нормобарической гипоксией показал, что данный пациент не обладает устойчивостью к гипоксии при SpO_2 86%. После выполнения теста пациенту была продемонстрирована динамика исследуемых показателей на экране АПК «Симона 111» с последующей консультацией, в которой рекомендовано проведение ДКТ ввиду отсутствия у больного устой-

чивости к гипоксии при SpO_2 86%. После выписки из стационара пациент стал придерживаться рекомендаций врача-пульмонолога по проведению ДКТ.

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует эффективность оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии у больного ХОБЛ с помощью разработанного нами гемодинамического теста с транзиторной нормобарической гипоксией.

Работа выполнена при поддержке АНО НОЦ «ФАРМА 2030», проект ОКРИС

Литература

1. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Гайнитдинова В.В., Со А.К., Нуралиева Г.С. Лечение обострений хронической обструктивной болезни лёгких // Терапевтический архив. 2018. № 90 (12). С. 68–75.
2. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста (физиологические аспекты). М.: Аркомис ПрофиТТ, 2004. 99 с.
3. Ахундов Р.А., Ахундова Х.Р. Энергетические механизмы окислительного стресса, эндогенная и экзогенная гипоксия // Биомедицина. 2009. №3. С. 3–9.
4. Брилль Г.Е., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Полутова Н.В. Бизенкова М.Н. Механизмы компенсации и адаптации к гипоксии // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. № 2. С. 55–56.
5. Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Сопряженные реакции дыхания и гемодинамики наркотизированных крыс на прогрессирующую острую нормобарическую гипоксию // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2015. № 101 (10). С. 1169–1180.
6. Заболотских Н.В., Кадочников А.Б. Реакция периферической и системной гемодинамики в ответ на кратковременную гипокапнию у здоровых людей // Успехи современного естествознания. 2005. № 2. С. 77–78.
7. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)». 2021 (пересмотр каждые 3 года). Российское респираторное общество. URL: https://spulmo.ru/upload/ federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.
8. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №3. Публикация 3-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf (дата обращения: 18.06.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469.
9. Токарев А.Р. Аппаратная диагностика и патогенетическое лечение профессионального стресса: дис. к.м.н. Тула, 2021. С. 33–80.
10. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т.23, №2. С. 233–239.
11. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение 2742161 C1, 02.02.2021. Заявка № 2020116266 от 24.04.2020.
12. Фудин Н.А., Гладких П.Г., Хадарцев А.А., Иванов Д.В. Вопросы спортивной медицины. Роль митохондрии. Хроническая гипоксия (обзор литературы по материалам 2015-2017 гг.) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №4. Публикация 7-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-5.pdf (дата обращения: 22.11.2017). DOI: 10.12737/article_5a16e04f7ffc74.86106720.
13. Хадарцев А.А., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Грачев Р.В. Эритроциты и окислительный стресс (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2022. №1. С. 93–100.
14. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Ушаков В.Ф., Еськов В.В. управление программой диспансеризации и реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевт. 2013. № 7. С. 4–15
15. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте. Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). Челябинск: Два комсомольца, 2012. С. 24–29.
16. Choudhary M.K., Eräranta A., Tikkakoski A.J., Bouquin H. , Hautaniemi E.J., Kähönen M., Sipilä K., Mustonen J., Pörsti I. Effect of present versus previous smoking on non-invasive haemodynamics // Scientific reports. 2018. Vol. 8. № 1. P. 13643.
17. Mulliri G. Effects of exercise in normobaric hypoxia on hemodynamics during muscle metaboreflex activation in normoxia // European journal of applied physiology. 2019. T. 119. C. 1137–1148.
18. Wojan F. Short exposure to intermittent hypoxia increases erythropoietin levels in healthy individuals // Journal of Applied Physiology. 2021. T. 130. № 6. P. 1955–1960.

References

1. Avdeev SN, Trushhenko NV, Gajnitdinova VV, So AK, Nuralieva GS. Lechenie obostrenij hronicheskoj obstruktivnoj bolezni ljogkih [Treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Terapevticheskij arhiv. 2018;90 (12):68-75. Russian.
2. Antonov AA. Gemodinamika dlja klinicista (fiziologicheskie aspekty) [Hemodynamics for the clinician (physiological aspects)]. Moscow: Arkomis Pro-fiTT; 2004. Russian.

3. Ahundov RA, Ahundova HR. Jenergeticheskie mehanizmy okislitel'nogo stressa, jendo-gennaja i jekzogennaja gipoksija [Energetic mechanisms of oxidative stress, endogenous and exogenous hypoxia]. Biomedicina. 2009;3:3-9. Russian.

4. Brill' GE, Chesnokova NP, Ponukalina EV, Polutova NV, Bizenkova MN. Mehanizmy kompensacii i adaptacii k gipoksii [Mechanisms of compensation and adaptation to hypoxia]. Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki. 2017;2:55-6. Russian.

5. Donina ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP. Soprjazhennye reakcii dyhanija i gemodinamiki narkotizirovannyh krys na progressirujushhuju ostruju normobaricheskuju gipoksiju [Conjugate reactions of respiration and hemodynamics of anesthetized rats to progressive acute normobaric hypoxia]. Rossijskij fiziologicheskij zhurn. im. IM. Sechenova. 2015;101 (10):1169-80. Russian.

6. Zabolotskih NV, Kadochnikov AB. Reakcija perifericheskoj i sistemnoj gemodinamiki v otvet na kratkovremennuju gipokapniju u zdorovyh ljudej [The reaction of peripheral and systemic hemodynamics in response to short-term hypocapnia in healthy people]. Uspehi sovremennogo estestvoznanija. 2005;2:77-8. Russian.

7. Klinicheskie rekomendacii «Hronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkih (HOBL)». 2021 (peresmotr kazhdye 3 goda). Rossijskoe respiratornoe obshhestvo [Clinical recommendations "Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)". 2021 (revision every 3 years). Russian Respiratory Society]. Russian. Available from: https://spulmo.ru/upload/ federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf.

8. Tokarev AR. Nejro-citokinovye mehanizmy ostrogo stressa (obzor literatury) [Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2019 [cited 2019 Jun 18];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/3-10.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469.

9. Tokarev AR. Apparatnaja diagnostika i patogeneticheskoe lechenie professional'nogo stressa [Hardware diagnostics and pathogenetic treatment of occupational stress] [dissertation]. Tula; 2021. Russian.

10. Tokarev AR, Kireev SS. Gipoksija pri arterial'noj gipertenzii (kratkij obzor literatury) [Hypoxia in arterial hypertension (a brief review of the literature)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2016;23(2):233-9. Russian.

11. Tokarev AR, Antonov AA, Hadarcev AA. Sposob diagnostiki stressoustojchivosti [A method for diagnosing stress resistance]. Patent na izobretenie 2742161 C1, 02.02.2021. Zajavka № 2020116266 ot 24.04.2020. Russian.

12. Fudin NA, Gladkih PG, Hadarcev AA, Ivanov DV. Voprosy sportivnoj mediciny. Rol' mitohondrii. Hronicheskaja gipoksija (obzor literatury po materialam 2015-2017 gg.) [Questions of sports medicine. The role of mitochondria. Chronic hypoxia (literature review based on 2015-2017 materials)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2017;4. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-5.pdf. DOI: 10.12737/article_5a16e04f7ffc74.86106720.

13. Hadarcev AA, Naumova JeM, Valentinov BG, Grachev RV. Jeritrocity i okislitel'nyj stress (obzor literatury) [Erythrocytes and oxidative stress (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2022;1:93-100. Russian.

14. Hadarcev AA, Es'kov VM, Ushakov VF, Es'kov VV. upravlenie programmoj dispanserizacii i reabilitacii bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih [management of the program of medical examination and rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Terapevt. 2013;7:4-5. Russian.

15. Hajbullina ZR, Vahidova NT. Sostojanie perifericheskoj krovi pri ostroj gipoksii v jeksperimente [The state of peripheral blood in acute hypoxia in an experiment]. Medicina: vyzovy segodnjashnego dnja: materialy mezhdunar. nauch. konf. (g. Cheljabinsk, ijun' 2012 g.). Cheljabinsk: Dva komsomol'ca; 2012. Russian.

16. Choudhary MK, Eräranta A, Tikkakoski AJ, Bouquin H, Hautaniemi EJ, Kähönen M, Sipilä K, Mustonen J, Pörsti I. Effect of present versus previous smoking on non-invasive haemodynamics. Scientific reports. 2018;8(1):13643. Russian.

17. Mulliri G. Effects of exercise in normobaric hypoxia on hemodynamics during muscle metaboreflex activation in normoxia. European journal of applied physiology. 2019;119:1137-48.

18. Wojan F. Short exposure to intermittent hypoxia increases erythropoietin levels in healthy individuals. Journal of Applied Physiology. 2021;130(6):1955-60.

Библиографическая ссылка:
Токарев А.Р., Бросалов А.С., Крицин Д.А., Чернов М.П., Токарева С.В., Малютина Е.А., Гладких К.Г. Гемодинамический тест с транзиторной нормобарической гипоксией как способ оценки устойчивости к гипоксии у больного хронической обструктивной болезнью лёгких (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-7.pdf (дата обращения: 31.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-7. EDN TBWLNA*

Bibliographic reference:
Tokarev AR, Brosalov AS, Kritsin DA, Chernov MP, Tokareva SV, Malyutina EA, Gladkikh KG. Gemodinamicheskij test s tranzitornoj normobaricheskoj gipoksiej kak sposob ocenki ustojchivosti k gipoksii u bol'nogo hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju ljogkih (sluchaj iz praktiki) [Hemodynamic test with transient normobaric hypoxia as a way to assess resistance to hypoxia in a patient with chronic obstructive pulmonary disease (case from practice)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 31];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2023-1/1-7.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-7. EDN TBWLNA

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-8 EDN NTUQSC **

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ «ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ»

А.С. ДЗАСОХОВ[*], А.А. КОСТИН[**], В.Л. АСТАШОВ[*], М.А. АНДРЕЕВА[*], А.В. ТУРИЕВ[*], А.Д. УСКОВ[*]

[*]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер» Российская Федерация, ул. Карбышева, д. 6, г.о. Балашиха, Московская область, 143900, Россия
[**]ФГАОУ ВО РУДН, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Актуальность поиска новых подходов к лечению рака яичников остается высокой, несмотря на существенные успехи последних десятилетий. Одним из определяющих актуальность фактов является то, что злокачественные новообразования репродуктивной системы имеют наибольшую долю встречаемости (38,8%) в структуре женской онкологической заболеваемости. Последние крупные рандомизированные исследования показали, что методика гипертермической интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия эффективна в узкой группе пациенток, при условии выполнения полной хирургической циторедукции с предшествующей неоадъювантной системной химиотерапией. В связи с технической сложностью, дороговизной и внушительным перечнем потенциально возможных нежелательных явлений гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии так и не стала массовой методикой, распространенной в рутинной клинической практике. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников в условиях отсутствия возможности для выполнения полной или оптимальной циторедукции до сих пор является фактором неблагоприятного прогноза в связи с низкой биодоступностью цитостатиков при системном введении в метастазы на брюшине. ***Цель исследования –*** изучение влияния на результаты лечения впервые выявленного местно-распространённого рака яичников с перитонеальным канцероматозом методики внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением, применяемой в дополнение с стандартному лечению. ***Материалы и методы исследования.*** Когорта исследования была представлена 164 пациентками. Морфологическая верификация канцероматоза происходила интраоперационно. Распределение пациенток в группах было гомогенным и случайным. В основной группе исследования 1-й сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением проводился сразу по завершении циторедуктивного этапа симультантно с ним. 2-й и 3-й сеансы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии проводились с интервалом 42 дня, начиная от первого. Системная химиотерапия проводилась в рамках одной госпитализации как компонент двунаправленной химиотерапии: 1-й, 3-й и 5-й курсы полихимиотерапии с 1-м, 2-м и 3-м сеансом внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии. Через 6 месяцев по окончании комбинированного лечения в обеих группах проводилось этапное обследование, дополненное в основной группе диагностической лапароскопией и мультифокальной биопсией брюшины. Регистрация всех нежелательных явлений проводилась в обеих группах исследования. ***Результаты и их обсуждение.*** С учётом того, что перитонеальный канцероматоз в большинстве случаев сопровождает как впервые выявленное заболевание, так и его рецидивы, а также учитывая исключительно локальный характер воздействия методики внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии в качестве исходов нами были определены исходы. Основной исход – безрецидивная выживаемость. Второстепенный исход – общая выживаемость. В ходе оценки результатов исследования было установлено, что дополнение стандартного лечения распространенного рака яичников внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением приводит к двукратному статистически значимому снижению риска развития рецидива заболевания на протяжении первого года с момента начала лечения в сравнении с контрольной группой, а также увеличивает медиану безрецидивной выживаемости с 12 до 16 месяцев. ***Заключение.*** Впервые в относительно крупном контролируемом проспективном исследовании удалось показать, что внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия как компонент двунаправленной химиотерапии в рамках стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом приводит к повышению эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, *Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy*, безрецидивная выживаемость.

PRELIMINARY RESULTS OF AN OPEN PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED PHASE II TRIAL "INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE IN THE TREATMENT OF PRIMARY OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS"

A.S. DZASOKHOV[*], A.A. KOSTIN[**], V.L. ASTASHOV[*], M.A. ANDREEVA[*], A.V. TURIEV[*], A.D. USKOV[*]

[*]State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Oncological Dispensary" Russian Federation, Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia
[**]FSAOU VO RUDN, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. ***Introduction***. The relevance of the search for new approaches to the treatment of ovarian cancer remains high, despite the significant successes of recent decades. One of the facts determining the relevance is that malignant neoplasms of the reproductive system have the highest proportion of occurrence (38.8%) in the structure of female oncological morbidity. Recent large randomized studies have shown that the technique of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy is effective in a narrow group of patients, provided that complete surgical cytoreduction with previous neoadjuvant systemic chemotherapy is performed. Due to the technical complexity, high cost and an impressive list of potentially possible adverse events, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy has not become a mass technique common in routine clinical practice. Peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer in the absence of the possibility to perform complete or optimal cytoreduction is still an unfavorable prognosis factor due to the low bioavailability of cytostatics with systemic administration to metastases on the peritoneum. ***The aim of the study*** was to study the effect on the results of treatment of newly diagnosed locally advanced ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure, used in addition to standard treatment. Materials and methods of research. The study cohort was represented by 164 patients. Morphological verification of carcinomatosis occurred intraoperatively. The distribution of patients in the groups was homogeneous and random. In the main group of the study, the 1st session of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure was carried out immediately after the completion of the cytoreductive stage simultaneously with it. The 2nd and 3rd sessions of intra-abdominal aerosol chemotherapy were carried out at intervals of 42 days, starting from the first. Systemic chemotherapy was performed as part of one hospitalization as a component of bidirectional chemotherapy: 1st, 3rd and 5th courses of polychemotherapy with 1st, 2nd and 3rd sessions of intra-abdominal aerosol chemotherapy. 6 months after the end of the combined treatment, a step-by-step examination was performed in both groups, supplemented in the main group by diagnostic laparoscopy and multifocal biopsy of the peritoneum. Registration of all adverse events was carried out in both study groups. ***Results and their discussion***. Taking into account the fact that peritoneal carcinomatosis in most cases accompanies both the newly diagnosed disease and its relapses, as well as taking into account the exclusively local nature of the impact of intra-abdominal aerosol chemotherapy, we have identified the outcomes as outcomes. The main outcome is relapse–free survival. The secondary outcome is overall survival. During the evaluation of the results of the study, it was found that the addition of standard treatment of advanced ovarian cancer with intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure leads to a twofold statistically significant reduction in the risk of relapse of the disease during the first year from the start of treatment compared with the control group, and also increases the median relapse-free survival from 12 to 16 months. ***Conclusion***. For the first time in a relatively large controlled prospective study, it was possible to show that intra-abdominal aerosol chemotherapy as a component of bidirectional chemotherapy as part of the standard combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis leads to an increase in the effectiveness of the treatment.

Keywords: ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, Intraperitoneal Aerosol chemotherapy under pressure, Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy under Pressure, Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy, relapse-free survival.

Введение. В Российской Федерации ежегодно выявляется более 14 тысяч новых случаев рака яичника в год. В структуре смертности женщин от *злокачественных новообразований* (ЗНО) половых органов первое место принадлежит опухолям яичника (5,5%), второе – тела матки (5,0%) и третье – шейки (4,7%) матки [5, 13]. Современный подход к лечению местно-распространенного рака яичников представляет собой комбинацию циторедуктивной операции и системной химиотерапии [6, 10, 16]. Одним из важнейших факторов, определяющих долгосрочный эффект лечения, является объём циторедукции на хирургическом этапе лечения. Однако в большинстве случаев при местно-распространённом опухолевом процессе выполнению оптимальной циторедукции препятствует масштабный перитонеальный канцероматоз, обусловливающий неблагоприятный прогноз. Частота

встречаемости перитонеального канцероматоза по различным оценкам составляет не менее 70% всех случаев впервые выявленного рака яичников. Аналогичная тенденция имеется и при рецидивах рака яичников. Пятилетняя выживаемость при этом не превышает 25% при III стадии и 5% при IV стадии заболевания [6]. Патогенетическая основа высокой резистентности опухолевых имплантов на брюшине к цитостатической терапии при стандартном интравенозном способе введения цитостатических агентов – наличие гематоперитонеального барьера самого по себе и вторчиной микроциркуляции на границе опухолевой ткани и ткани опухоленосителя [4, 14, 15]. Наиболее обсуждаемой попыткой воздействия на пораженную метастазами брюшину при раке яичников является *гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия* (ГИВХ) – методика локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза [12]. Однако последние крупные рандомизированные исследования показали, что эта методика эффективна в узкой группе пациенток, при условии выполнения полной хирургической циторедукции с предшествующей неоадъювантной системной химиотерапией. В связи с технической сложностью, дороговизной и внушительным перечнем потенциально возможных нежелательных явлений ГИВХ так и не стала массовой методикой, распространенной в рутинной клинической практике. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников в условиях отсутствия возможности для выполнения полной или оптимальной циторедукции до сих пор является фактором неблагоприятного прогноза в связи с низкой биодоступностью цитостатиков при системном введении в метастазы на брюшине. С учетом имеющихся собственных данных авторов есть основания полагать, что перспективным с патогенетической точки зрения подходом к лечению рака яичников с перитонеальным канцероматозом станет применение инновационной локорегионарной методики доставки химиопрепаратов к метастазам на брюшине в виде аэрозоля – *внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением* – в комбинации со стандартным лечением этой патологии.

Перитонеальный канцероматоз при раке яичников встречается у большинства пациенток и является прогностически неблагоприятным фактором, обладает устойчивостью к цитостатической терапии и в большинстве случаев не позволяет выполнить оптимальную хирургическую циторедукцию. Наличие перитонеального канцероматоза сопровождается накоплением асцитической жидкости в брюшной полости, что приводит к значимому снижению качества жизни. [7].

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением – ВАХД (*Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC* – англ.) – представляет собой нормотермический вариант локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза.

В ходе первых клинических исследований методики *PIPAC* в начале XXI века исследователям удалось продемонстрировать применимость и безопасность методики в сочетании с очевидным непосредственным клиническим противоопухолевым эффектом при различных вариантах первичной локализации опухолевого процесса, сочетавшегося с канцероматозом брюшины [9, 14, 15, 17, 18].

Впервые в клинической практике ВАХД была применена нами для лечения перитонеального канцероматоза при впервые выявленном раке яичников [1, 2, 11]. Для клинического исследования был разработан первый в мире протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом». По результатам исследования установлено, что проведение ВАХД в основной группе исследования позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости и снизить вероятность рецидива в первый год от момента начала лечения.

Материалы и методы исследования.

Соблюдение этических стандартов

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №660 от 09.04.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

В исследование были включены 164 пациентки с первичным раком яичников с визуально определяемым и морфологически верифицированным перитонеальным канцероматозом. Перед включением в исследование от всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и на проведение ВАХД на условиях полной анонимности.

Осуществлено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Общее количество пациенток, включенных в исследование, составило 164 человека, на предоперационном этапе лучевыми методами диагностики исключались случаи с экстраабдоминальной локализацией метастазов. Интраоперационно при наличии визуально определяемого канцероматоза брюшины путём срочного морфологического исследования метастазов происходила верификация поражения брюшины (III*b*-III*c* стадии рака яичников).

Этапы исследования и проводимые мероприятия. Предоперационное обследование пациенток, давших добровольное информированное согласие на участие в протоколе исследования на условиях полной анонимности, фактически являлось нулевым этапом исследования (Этап 0).

В обеих группах после обследования пациентки были оперированы в объёме экстирпации матки с придатками с одномоментным удалением большого сальника и мультифокальной биопсией 4х участков брюшины, пораженных визуально определяемыми метастазами. Объём циторедукции во всех случаях был неоптимальный, что было обусловлено либо масштабами поражения брюшины, либо локализацией участков канцероматоза, исключающей резектабельность технически в связи с высокой угрозой «больших» хирургических осложнений.

После срочной интраоперационной морфологической верификации канцероматоза путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте *https://www.random.org/* (где 0 означает попадание пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную) происходило распределение пациенток по группам.

В контрольной группе после рандомизации и органоуносящего этапа операции выполняли стандартное ушивание передней брюшной стенки. Пациенткам, рандомизированным в основную группу исследования, непосредственно после завершения циторедуктивного этапа проводили сеанс ВАХД раствором *цисплатина* и *доксорубицина* в 180 мл физиологического раствора соли согласно утвержденного протокола из расчёта: *цисплатин* 10,5 мг/м^2 и *доксорубицин* из расчёта 2,1 мг/м^2 [1, 2, 11].

Первый курс интравенозной *полихимиотерапии* (ПХТ) по схеме *ТС* (паклитаксел 175 мг/м^2, карбоплатин *AUC* 5-7) проводился всем пациенткам через 7 дней после хирургического этапа. Следующий (второй) курс ПХТ выполняли через 21 день на 5-й неделе исследования, и далее проводилось ещё 4 курса (суммарно 6 курсов системной ПХТ) с интервалом 21 день между ними.

Второй и третий сеансы ВАХД проводились с интервалом 42 дня, считая от первого сеанса, проведенного в рамках первичного хирургического лечения. Вторая (и третья) процедуры внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (*PIPAC*) представляли собой сочетание диагностической лапароскопии с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсии брюшины [1, 2, 11].

После выполнения 2-го и 3-го сеансов ВАХД системная интравенозная ПХТ по схеме *ТС* проводилась через сутки после ВАХД после ранней активизации пациенток и стандартной премедикации.

Через 6 месяцев по окончании лечения представительницам основной группы после стандартного предоперационного обследования производили диагностическую лапароскопию с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и многоточечным биопсийным исследованием брюшины.

В это же время пациенткам из контрольной группы проводили контрольное обследование, соответствующее рекомендациям АОР в части диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими комбинированное лечение рака яичников.

Клинический и демографический состав групп. Общий пул пациенток исследования образовали 164 человека, из которых 79 были в основной группе, 85 человек – в контрольной. Средний возраст представительниц основной группы – 56.8 года, в контрольной – 56.2 года. Распределение в группах было случайным, что подтверждает расчёт точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни (уровень значимости – 0,799).

Во всех 164 случаях был морфологически верифицирован серозный рак яичников III стадии. В основной группе III*b* стадия была установлена у 17 пациенток, а III*c* – у 62. В контрольной у 13 и 72 соответственно. Гомогенное распределение по группам подтвердил расчёт критерия Барнарда, показавший уровень значимости p=0.364.

Индекс перитонеального канцероматоза (*PCI*) находился в диапазоне значений от 7 до 39 баллов в контрольной и от 5 до 39 баллов в основной группах соответственно.

Средний показатель индекса *PCI* в основной группе составил 23.1, а в контрольной 23.7 балла. Уровень значимости при сравнении групп посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни составил 0.642. Следовательно, распределение пациенток между группами по индексу канцероматоза было случайным.

В контрольной группе 6 курсов ПХТ по схеме ТС после операции были единственным вариантом цитостатической лекарственной терапии. В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением 2-х сеансов ВАХД с интервалом 42 дня. По 1-му сеансу ВАХД получили все пациентки в группе, два сеанса были проведены у 72 пациенток, три сеанса – 69 пациенток. Суммарно проведено 220 сеансов ВАХД у 79 пациенток, в среднем по 2.8 сеанса у каждой пациентки. Продолжительность каждого сеанса составила от 62 до 87 минут, в среднем ВАХД длилась 74 минуты. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня.

В основной группе было проведено 404 курса интравенозной полихимиотерапии (в среднем 5.6 курса на одну пациентку). В контрольной группе в целом проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составило 5.7 курса на человека.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего считаем необходимым отметить, что на всем протяжении исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с выполнением циторедуктивного вмешательства, а также не было ни одного летального исхода, связанного с развитием хирургических или токсикологических осложнений [3].

При оценке отдаленных результатов проводимого лечения отмечено, что в контрольной группе рецидив заболевания развился у 46 пациенток из 85, что составляет 54,1% случаев. В течение первого года от начала лечения рецидив возник в 26 случаях (30,6%). В 8 (9,4%) случаях прогрессирование заболевания привело к летальному исходу.

Характеристика по локализации метастазов была следующей. Локальный рецидив был зарегистрирован у 7 пациенток (15,2% от общего числа рецидивов), вовлечение лимфоидного аппарата малого таза и брюшной полости – у 31(67,4%), отдаленные метастазы диагностированы у 11 (23,9%) пациенток. При этом у всех 46 пациенток с рецидивом прогрессирование заболевания включало в себя перитонеальный компонент (100%), а в 6 (13,0 %) случаях поражение метастазами брюшины сочеталось с синхронным плевральным канцероматозом.

Полученные данные были проанализированы по методу Каплана-Мейера, полученная кривая безрецидивной выживаемости в контрольной группе представлена на рис. 1.

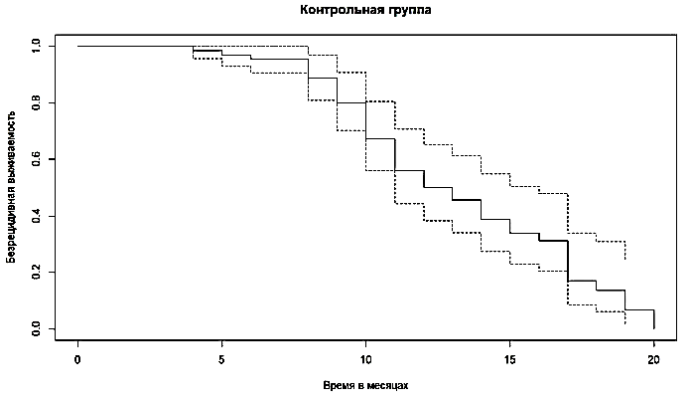

Рис. 1. Кривая безрецидивной выживаемости с доверительным интервалом

В контрольной группе медиана безрецидивной выживаемости была 12 месяцев (от 11 до 15 в доверительном интервале 95%). Вероятность отсутствия рецидива у пациенток контрольной группы в первый год с момента начала лечения составляет 0,5 (от 0.362 до 0.623 в доверительном интервале 95%), что соответствует 50% одногодичной безрецидивной выживаемости.

В основной группе на момент произведённого среза данных (2 года от начала исследования) диагностировано 32 рецидива у 79 пациенток (40,5%). В течение первого года с момента начала лечения рецидивы возникли в 10 случаях, что в долевом отношении даёт 12,6 %. Летальный исход на фоне прогрессирования основного заболевания состоялся в 4 случаях (5%). Локальный рецидив был зарегистрирован у 3(9,3% от общего количества рецидивов) пациенток, лимфотропный – у 15(46%), отдаленное метастазирование состоялось у 5(15%) пациенток. Аналогично контрольной группе во всех случаях постоянным элементом прогрессирования (100%) был перитонеальный канцероматоз, а у двух лиц (6,3%) одним из компонентов прогрессирования было поражение плевры метастазами.

После обработки и анализа данных была построена кривая безрецидивной выживаемости пациенток в основной группе (рис. 2).

Медиана безрецидивной выживаемости основной группы составила 16 месяцев (от 14 до 17 месяцев в доверительном интервале 95%). Вероятность отсутствия рецидива в первый год с момента начала лечения составляет 0.793 (от 0.647 до 0.884 в ДИ 95%), что соответствует 79,3% одногодичной безрецидивной выживаемости.

При сопоставлении групп пациенток нами выявлены существенные различия в показателях функции безрецидивной выживаемости. Статистической значимость различий была определена тремя независимыми методами сравнения: были использованы лог-ранг критерий (*log rank test*), критерий отношения правдоподобий (*Likelihood ratio test*) и критерий Вальда (*Wald test*) для модели пропорциональных рисков Кокса (*Cox proportional hazards model*). Во всех случаях фактический уровень значимости составил 0,004. Нами установлено двукратное статистически значимое различие в показателях риска развития рецидива в пользу основной группы. Иными словами – риск развития рецидива у пациенток контрольной группы вдвое выше, чем у пациенток в основной группе исследования. Наглядное сравнение кривых безрецидивной выживаемости в группах представлено на рис. 3.

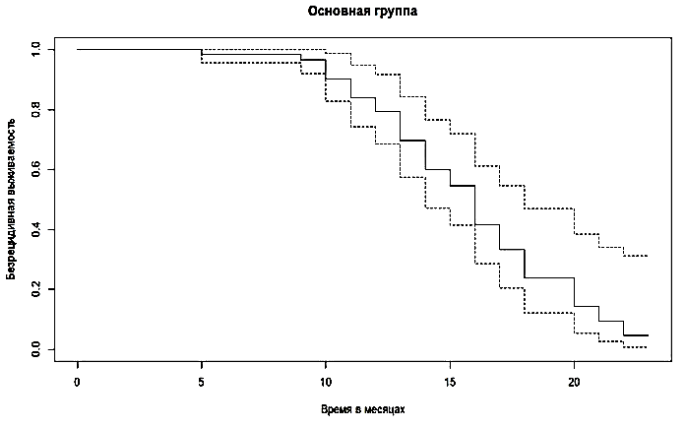

Рис. 2. Кривая безрецидивной выживаемости с доверительным интервалом

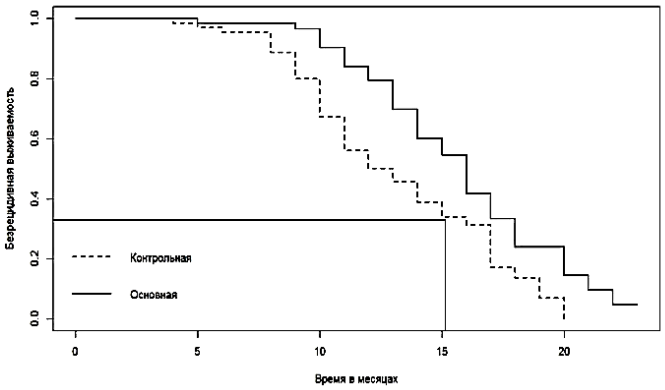

Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости для обеих групп

Второстепенный исход – общую выживаемость – оценивали аналогично основному исходу. В контрольной группе состоялось 8 летальных исходов от прогрессирования основного заболевания, в основной группе – 4 смерти. Кривые выживаемости, полученные в результате анализа данных, представлены на рис. 4 и 5.

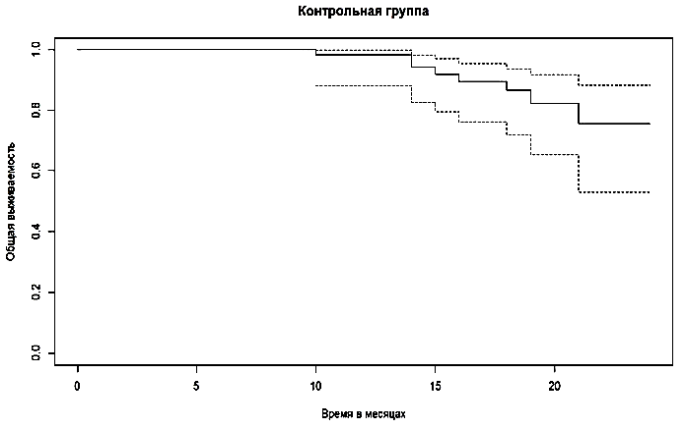

Рис. 4. Кривая общей выживаемости с доверительным интервалом

В связи с малых количеством событий в оцениваемом параметре статистических данных для оценки медианы общей выживаемости в группах недостаточно. Общая одногодичная выживаемость бы-

ла 0.982 (от 0.88 до 0.997 в доверительном интервале 95%) и 1, в контрольной и основной группах соответственно.

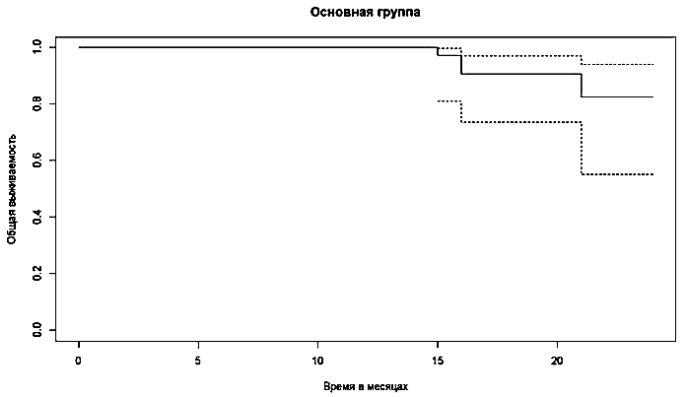

Рис. 5. Кривая общей выживаемости с доверительным интервалом

Двухлетняя общая выживаемость в контрольной группе составила 75.5% (с вероятностью 0.755; от 0.531 до 0.882 в доверительном интревале 95%), а в основной – 82.4% (вероятность 0.824; от 0.551 до 0.939 в доверительном интревале 95%).

Наличие статистически значимых различий функций общей выживаемости в группах также оценивалось по 3 независимым критериям, в результате были получены уровни значимости равные 0.4. Следовательно, нами не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости между группами на момент проведения анализа. Кривые общей выживаемости представлены на рис. 6.

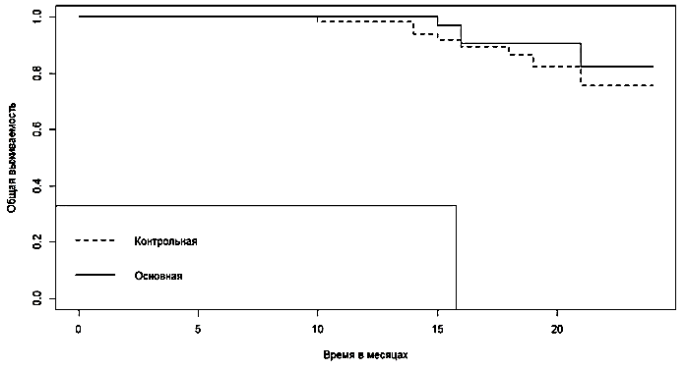

Рис. 6. Кривые общей выживаемости для обеих групп

Резюмируя итоги исследования, следует отметить, что применение ВАХД в качестве одного из компонентов комбинированного подхода к лечению впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом приводит к двукратному статистически значимому снижению риска развития рецидива заболевания на протяжении первого года с момента начала терапии в сравнении с контрольной группой, а также увеличивает медиану безрецидивной выживаемости с 12 до 16 месяцев.

По нашему мнению увеличение периода безрецидивной выживаемости в основной группе в сравнении с контрольной патогенетически обусловлено непосредственным терапевтическим эффектом ВАХД в отношении метастазов рака яичников на брюшине. Результаты, полученные нашей исследовательской группой убедительно показывают, что внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением является эффективным методом регионарного контроля перитонеального канцероматоза. Что в свою очередь, заставляет задуматься о потенциальной возможности ее применения в виде пролонгированной терапии, с дальнейшей перспективой эскалации дозы цитостатиков или периодической смены схем внутрибрюшной цитостатической терапии.

Применение аналогичного подхода к оценке показателей общей выживаемости показало, что на момент среза данных получить статистически значимые показатели не представляется возможным. Медиана в обеих группах достигнута не была, а показатель однолетней общей выживаемости невозможно рассчитать ввиду крайне малого числа событий в этот период времени. Показатели двухлетней общей выживаемости составили 75.5% и 82.4% в контрольной и основной группах, соответственно, при этом различие не было статистически значимым. На основании полученных данных можно сделать вывод о необходимости дальнейшего наблюдения в обоих группах.

Заключение. ВАХД как дополнительный компонент стандартного комбинированного противоопухолевого лечения является эффективной методикой локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза при впервые выявленном раке яичников. ВАХД, дополняющая стандартное лечение впервые выявленного местно-распространённого рака яичников, статистически достоверно увеличивает одногодичную безрецидивную выживаемость, снижает риск рецидива заболевания на первом году от начала лечения и увеличивает медиану безрецидивной выживаемости. Для сравнительной оценки общей выживаемости в группах исследования необходим более длительный период наблюдения. Перспективными направлениями исследования ВАХД при раке яичников следует считать исследование различных схем, дозировок и режимов применения цитостатиков в брюшной полости, включая эскалацию доз цитостатиков, применённых в нашем протоколе; исследование в группе пациенток с интервальной циторедукцией при впервые выявленном раке яичников; а также исследование эффективности ВАХД при рецидивах рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Литература

1. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л. Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников. Патент на изобретение № 2745478, Государственный реестр изобретений РФ, 25.03.2021 г.

2. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Хомяков В.М., Усков А.Д., Андреева М.А., Уткина А.Б. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. №10(2). С. 41–47.

3. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Туриев А.В., Усков А.Д. Характеристика нежелательных явлений при проведении внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в процессе комбинированного лечения рака яичников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3 (дата обращения: 24.11.2022). DOI:10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX.

4. Дзасохов А.С. Микроциркуляторно-тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза. Тула: ООО «ТППО», 2017. 252 с.

5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России), 2020. 252 с.

6. Каприн А.Д. Клинические рекомендации рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.

7. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз // Сибирский онкологический журнал. 2014. №5. С. 45–53.

8. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза или нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского Государственного Университета, 2010. №59. С. 116–120.

9. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) // Ann Surg Oncol. 2013. №20(7). P. 2311–2316.

10. Cortez A.J. Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol, 2018. №81(1). P. 17–38.

11. Dzasokhov A., Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study. 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8 2021. P. eA65.

12. Koole S. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial // Int J Gynecol Cancer. 2020. №30(6). P. 888–892.

13. Lowe K.A. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality // Gynecol Oncol, 2013. №130(1). P. 107–114.

14. Reymond M.A. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator // Surg Endosc, 2000. №14(1). P. 51–55.

15. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects // Ann Surg Oncol. 2013. №20(11). P. 3504–3511.

16. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // Semin Oncol Nurs. 2019. №35(2). P. 151–156.

17. Tempfer C.B. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience // Gynecol Oncol. 2014. №132(2). P. 307–311.

18. Tempfer C.B., Solass W., Reymond M.A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review // Wien Med Wochenschr. 2014. №164(23-24). P. 519–528.

References

1. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL. Sposob lechenija peritoneal'nogo kanceromatoza pri rake jaichnikov [Method of treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer]. Russian Federation Patent na izobretenie № 2745478, Gosudarstvennyj reestr izobretenij RF, 25.03.2021 g. Russian.

2. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL, Homjakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Opisanie pervogo klinicheskogo sluchaja kombinacii hirurgicheskoj citoredukcii i vnutribrjushnoj ajerozol'noj himioterapii pod davleniem pri lechenii raka jaichnikov [Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure in the treatment of ovarian cancer]. Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2021;10(2):41-7. Russian.

3. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Turiev AV, Uskov AD. Harakteristika nezhelatel'nyh javlenij pri provedenii vnutribrjushnoj ajerozol'noj himioterapii pod davleniem v processe kombinirovannogo lechenija raka jaichnikov [Characteristics of adverse events during the intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure during the combined treatment of ovarian cancer]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Nov 24];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2022-6/1-3.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX.

4. Dzasohov AS. Mikrocirkuljatorno-tkanevaja teorija kak novaja paradigma kancerogeneza [Microcirculatory-tissue theory as a new paradigm of carcinogenesis]. Tula: OOO «TPPO»; 2017. Russian.

5. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2019 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2019]. Moscow: MNIOI im. PA. Gercena (filial FGBU «NMICR» Minzdrava Rossii); 2020. Russian.

6. Kaprin AD. Klinicheskie rekomendacii rak jaichnikov, rak matochnoj truby, pervichnyj rak brjushiny [Clinical recommendations ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer]. Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii; 2020. Russian.

7. Stepanov IV, Paderov JuM, Afanas'ev SG. Peritoneal'nyj kanceromatoz [Peritoneal carcinomatosis]. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014;5:45-53. Russian.

8. Shpenkova AA. Rak jaichnikov: Jeffektivnost' lechenija v zavisimosti ot gradacij karcinomatoza ili nereshennye voprosy stadirovanija [Ovarian cancer: The effectiveness of treatment depending on the gradations of carcinomatosis or unresolved issues of staging]. Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta, 2010;59:116-20. Russian.

9. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Ann Surg Oncol. 2013;20(7):2311-6.

10. Cortez AJ. Advances in ovarian cancer therapy. Cancer Chemother Pharmacol, 2018;81(1):17-38.

11. Dzasokhov A, Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study. 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8 2021.

12. Koole S. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(6):888-92.

13. Lowe KA. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. Gynecol Oncol, 2013;130(1):107-14.

14. Reymond MA. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. Surg Endosc, 2000;14(1):51-5.

15. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. Ann Surg Oncol. 2013;20(11):3504-11.

16. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 2019;35(2):151-6.

17. Tempfer CB. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. Gynecol Oncol. 2014;132(2):307-11.

18. Tempfer CB, Solass W, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. Wien Med Wochenschr. 2014;164(23-24):519-28.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Андреева М.А., Туриев А.В., Усков А.Д. Предварительные результаты открытого проспективного рандомизированного контролируемого исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-8. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-8.pdf (дата обращения: 01.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-8. EDN NTUQSC*

Bibliographic reference:

Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Andreeva MA, Turiev AV, Uskov AD. Predvaritel'nye rezul'taty otkrytogo prospektivnogo randomizirovannogo kontroliruemogo issledovaniya II fazy «Vnutribryushnaya aerozol'naya khimioterapiya pod davleniem pri lechenii pervichnogo raka yaichnikov s peritoneal'nym kantseromatozom» [Preliminary results of an open prospective randomized controlled phase II trial "Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure in the treatment of primary ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis"]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 01];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-8.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-8. EDN NTUQSC

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 6.61.618.3-06 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-9 EDN WTBNVM**

СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИНА В КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕГО КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Л.В. БОРОВКОВА, С.О. КОЛОБОВА, Л.Д. АНДОСОВА, К.А. ШАХОВА, Ю.Р. ТИХОМИРОВА

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, площадь Минина и Пожарского, д. 1/10, г. Нижний Новгород, 603950, Россия

Аннотация. ***Цель исследования –*** провести оценку и проанализировать особенности содержания *эндотелина-1* в I триместре беременности у женщин с хронической артериальной гипертензией в зависимости от развития больших акушерских синдромов. ***Материалы и методы исследования.*** Критериями включения в исследование служили пациентки в возрасте 18-45 лет в сроке беременности 10-13 недель. Основная группа – 54 женщины с хронической артериальной гипертензией (гипертонической болезнью I стадии), контрольная группа – 30 здоровых. Уровень *эндотелина-1* (пг/мл) оценивали в образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа и тест-системы *R&D Systems, Inc., USA.* ***Результаты и их обсуждение.*** На I этапе работы было проведено сравнение значений *эндотелина-1* в сыворотке крови как в основной, так и в контрольной группе, в I триместре беременности. Было установлено, что у женщин с хронической артериальной гипертензией наблюдались статистически значимо более высокие уровни *эндотелина-1* по сравнению со здоровыми пациентками (p=0,003). Анализ течения беременности у испытуемых показал достоверные различия в развитии плацентарной недостаточности во II-III триместре гестации: в основной группе – 59,9% случаев, в контрольной – 6,7% соответственно (P=0,002). Было установлено, что в основной группе тяжелая преэклампсия с развитием задержки роста плода, маловодия, нарушением кровотока в маточных артериях и артерии пуповины развивается достоверно чаще, чем в контрольной и составляет 16,6% и 3,3% случаев соответственно (P=0,006 во всех случаях). Частота встречаемости угрозы прерывания в I и II половине беременности, гестационного сахарного диабета, анемии в исследуемых группах достоверно не различалась (p>0,05). ***Заключение.*** Полученные результаты указывают на возможное нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в I триместре беременности при хронической артериальной гипертензии. Для оценки прогностической роли *эндотелина-1* в развитии больших акушерских синдромов требуется дальнейшее изучение значимости данного пептида на большей выборке пациенток, а также в комбинации с другими биохимическими и биофизическими маркерами.

Ключевые слова: эндотелин, артериальная гипертензия, преэклампсия, плацентарная недостаточность

CONTENT OF ENDOTHELIN IN THE BLOOD IN PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

L.V. BOROVKOVA, S.O. KOLOBOVA, L.D. ANDOSOVA, K.A. SHAKHOVA, Yu.R. TIKHOMIROVA

Volga Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1/10 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract. ***The purpose of research*** was to study and analyze the peculiarities of the content of endothelin-1 in the 1-st trimester in pregnant women suffering from chronic arterial hypertension, depending on the development of major obstetric syndromes. ***Materials and research methods.*** The inclusion criteria for the study were patients aged 18-45 years at 10-13 weeks of gestation. The main group – 54 pregnant women suffering from chronic arterial hypertension (stage I hypertension), the control group – 30 healthy pregnant women. The level of endothelin-1 (pg/ml) was determined in blood serum samples by enzyme immunoassay using the R&D Systems, Inc., USA test system. ***Results and its discussion.*** At the first stage of the work, the values of endothelin-1 in blood serum were compared in the main and control groups in the first trimester. It was found that women suffering from chronic arterial hypertension had statistically significantly higher levels of endothelin-1 compared with the healthy patients (p=0.003). Analysis of the course of pregnancy showed significant differences in the development of placental insufficiency in the II-III trimester of gestation: in the main group - 59.9% of cases, in the control – 6.7%, respectively (P=0.002). It was found that severe preeclampsia with the development of fetal growth retardation, oligohydramnios, impaired blood flow in the uterine arteries and the umbilical artery develops significantly more often in women of the main group compared to the healthy woman and is 16.6% and 3.3% of cases, respectively (P=0.006 in all cases). The frequency of cases of miscarriage, gestational

diabetes mellitus, anemia during gestational process in woman of both groups didn´t differ significantly (p>0.05). ***Conclusion.*** The results examination demonstrate the endothelium dysfunctional in the 1-st trimester in pregnant woman suffering from chronic arterial hypertension. To assess the prognostic role of endothelin-1 in the development of major obstetric syndromes, further study of the significance of this peptide in a larger sample of patients, as well as in combination with other biochemical and biophysical markers, is required.

Keywords: endothelin, arterial hypertension, preeclampsia, placental insufficiency.

Введение. В современном обществе *артериальная гипертензия* (АГ) у беременных женщин попрежнему остается как одной из актуальных вопросов клинической медицины, так и междисциплинарной проблемой акушерства и кардиологии, осложняет течение гестационного и перинатального периода [3, 7, 12]. *Гипертоническая болезнь* (ГБ) увеличивает вероятность формирования тяжелых осложнений гестации, таких как большие акушерские синдромы – *преэклампсия* (ПЭ), *плацентарная недостаточность* (ПН), *задержка роста плода* (ЗРП), преждевременные роды, и связанных с этим перинатальной заболеваемости, материнской и младенческой смертности [4, 10]. За последние 20 лет процент встречаемости АГ, осложняющей течение гестации, возрос на 40-50% и, как правило, это связано с возрастанием распространенности ее хронических форм – хронической АГ (гипертонической болезни), сопровождающейся ожирением, сахарным диабетом, подъемом среднего возраста первородящих, широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий [1, 11].

Патогенез осложнений беременности у женщин с гипертензивными расстройствами сложный, до конца не изучен, во многом связан с генерализованным нарушением регуляции сосудистого тонуса, эндотелиальной дисфункцией, нарушением плацентации. Вследствие повреждения структуры артериальной стенки снижается ее эластичность, сокращается просвет сосуда и приток крови и кислорода к плаценте и плоду. Наряду с этим отмечается, что эндотелиальная дисфункция развивается еще до клинических и морфологических проявлений осложнений беременности и плода [5, 13].

На сегодняшний день ранние прогностические маркеры больших акушерских синдромов основываются на неспецифических клинических и лабораторных признаках. В работах последних лет установлена роль *эндотелина-1* (ЭТ-1) в развитии нарушения функционального состояния эндотелия сосудов и в оценке риска осложнений беременности у женщин с гипертензивными расстройствами [2, 8]. ЭТ-1 является пептидом, который состоит из 21 аминокислотного остатка, обладает мощным вазоконстрикторным действием и по своей силе в 2 раза превышает ангиотензин II.

У беременных ЭТ-1 вырабатывается клетками эндотелия сосудов, а также синцитиотрофобластом. В современных работах показано, что избыточная продукция ЭТ-1 при гипертензивных расстройствах обусловлена нарушением ремоделирования спиральных артерий матки, ишемией плаценты, окислительным стрессом, системной воспалительной реакцией и нарушением функции эндотелия [14, 15].

В большинстве исследований клинико-диагностическое значение ЭТ-1 оценивалось во второй половине гестации, во время клинических симптомов ПЭ, а также как критерий перехода умеренной ПЭ в тяжелую ПЭ [6]. Перспективным является определение и сравнение показателей ЭТ-1 в I триместре беременности при развитии, а также при отсутствии больших акушерских синдромов у женщин, страдающих *хронической артериальной гипертензией* (ХАГ).

Цель исследования – изучить и проанализировать особенности содержания ЭТ-1 в I триместре беременности у женщин с ХАГ в зависимости от развития больших акушерских синдромов.

Материалы и методы исследования. Выборка пациенток (n=84), включенных в научную работу, с диагнозом ХАГ, производилась на базе женской консультации № 6, г. Нижнего Новгорода, ГБУЗ НО «ГКБ №40», Областной перинатальный центр. Ведение пациенток, включающее верификацию диагноза ГБ, антигипертензивную терапию и клиническое наблюдение, проводилось с использованием современных клинических рекомендаций. Период сбора клинического материала, а также анализ полученных данных: 2021-2022 гг.

Критерии включения для проведения научного анализа – пациентки в возрасте 18-45 лет, со сроком беременности 10-13 недель. Основная группа – 54 женщины с ХАГ (ГБ I стадии), контрольная группа – 30 женщин с неосложненным течением беременности, с отсутствием гипертензивных расстройств.

Критерии исключения: хронические воспалительные заболевания (острые и в стадии обострения), аллергические реакции на момент проведения анализа, многоплодная беременность, беременность после ВРТ, сахарный диабет, трансплантированные органы, аутоиммунные, онкологические заболевания, заболевания почек в стадии декомпенсации.

От всех включенных в исследование женщин было получено добровольное информированное согласие. Выполнение научного исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол № 08 от 27.05.2021 г.). Клиническое наблюдение за беременными проводилось в соответствии с Приказом МЗ РФ от 20 октября 2020г. N1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и Клиническим реко-

мендациям «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.).

Материалом для лабораторного исследования служила периферическая венозная кровь. Уровень *эндотелина* (пг/мл) в образцах сыворотки крови оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа и коммерческой тест-системы *R&D Systems, Inc., USA*, каталожный номер *DET100*, ЭТ-1-21, 96 на оборудовании *TECAN* (Австрия) *Sunrise TM. Sunrise TM* – это медицинский многоцелевой абсорбционный микропланшетный ридер 96-луночных планшет для проведения иммуноферментного анализа и быстрого многоканального считывания *ELISA.*

Математическая обработка осуществлялась в пакете прикладных программ «*Microsoft Office 2010*», а также «*IBM SPSS Statistics 19*». Проверка выборок на нормальность проводилась при помощи метода Колмогорова-Смирнова. Количественное описание величин проводили с помощью среднего арифметического и *стандартной ошибки среднего* ($M \pm m$) (нормальное распределение) и в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (*Me* [25;75]) (если распределение отличается от нормального). Достоверность различий между показателями оценивали с использованием критериев Стьюдента и Манна-Уитни (уровень значимости $p<0,05$ считался достоверным).

Результаты и их обсуждение. На I этапе работы было проведено сравнение значений ЭТ-1 в сыворотке крови как в основной, так и в контрольной группах в I триместре беременности. Было установлено, что у женщин с ХАГ наблюдались статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 по сравнению со здоровыми ($p=0,003$) (рис.).

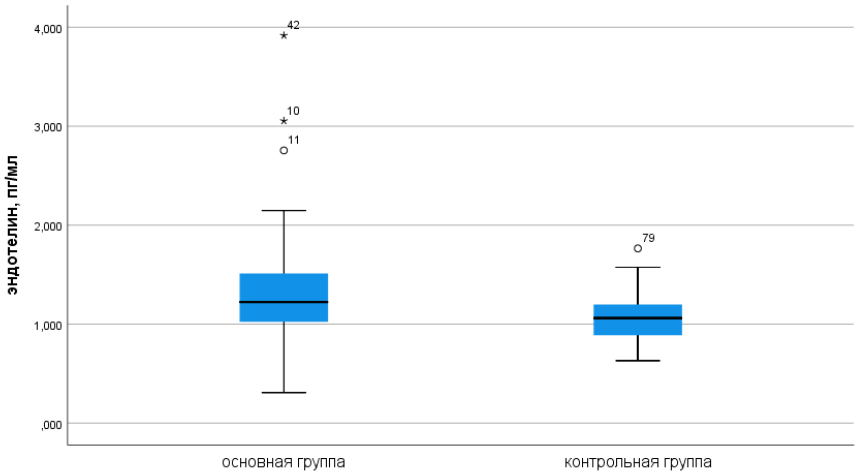

Рис. Содержание ЭТ-1 у беременных основной и контрольной групп

На II этапе научного исследования анализировали течение беременности и родов у женщин испытуемых групп. Анализ течения беременности у испытуемых показал достоверные различия в развитии ПН во II-III триместре гестации: в основной группе – 59,9% случаев, в контрольной – 6,7% соответственно ($P=0,002$) (табл. 1).

Все женщины основной группы с ранних сроков беременности и на момент обследования получали антигипертензивную терапию по однокомпонентной схеме (α2-адреномиметики; блокаторы кальциевых каналов).

Согласно нашим данным, ХАГ является независимым предиктором развития тяжелой ПЭ, что согласуется с данными литературы [9, 11]. В работе было установлено, что тяжелая ПЭ с развитием ЗРП, маловодия, нарушением кровотока в маточных артериях и артерии пуповины развивается достоверно чаще у женщин, страдающих ХАГ, чем у здоровых пациенток и составляет 16,6% и 3,3% случаев соответственно ($P=0,006$ во всех случаях). Все беременные с развившейся ПЭ в нашем исследовании имели наследственную предрасположенность к ГБ, а также нерегулярно или совсем не принимали антигипертензивную терапию до беременности. Отсутствие приверженности к лечению ГБ способствует более значительному нарушению функции эндотелия по сравнению с пациентками, регулярно принимающими антигипертензивные препараты, и, в дальнейшем может повышать риск ПЭ. Встречаемость угрозы прерывания в I и II половине беременности, гестационного сахарного диабета, анемии в исследуемых группах достоверно не различалась ($p>0,05$).

Таблица 1

Течение беременности у обследованных женщин

Клинические данные	Группы обследованных, абс./%	
	ХАГ (*n*=54)	Контрольная (*n*=30)
ПН	32 (59,9%) *P*=0,002	2 (6,7%)
Тяжелая ПЭ	9 (16,6%) *P*=0,006	1 (3,3%)
ЗРП	9 (16,6%) *P*=0,006	1 (3,3%)
Маловодие	9 (16,6%) *P*=0,006	1 (3,3%)
Нарушение кровотока в маточных артериях	14 (25,9%)	9 (30%)
Нарушение кровотока в артерии пуповины	5 (9,2%)	2 (6,6%)
Нарушение кровотока в маточных артериях и артерии пуповины	9 (16,6%) *P*=0,006	1 (3,3%)
Угроза выкидыша	8 (14,8%)	4 (13,3%)
Гестационный сахарный диабет	5 (9,2%)	2 (6,6%)
Анемия	14 (25,9%)	9 (30%)

На III этапе работы мы показали и сравнили уровни ЭТ-1 в I триместре беременности в группе женщин с ХАГ в зависимости от развившихся в период гестации больших акушерских синдромов (табл. 2).

Таблица 2

Содержание эндотелина-1 (пг/мл) в I триместре у беременных с ХАГ при наличии/отсутствии больших акушерских синдромов Me (25%-75%)

Большие акушерские синдромы	Наличие	Отсутствие
ПН (*n*=32)	1,512 (1,310 – 1,721) *P*=0,002	1,105 (0,801 – 1,311)
Тяжелая ПЭ с ЗРП (*n*=9)	2,020 (1,867 – 2,755) *P*=0,003	1,211 (1,020 – 1,438)

Так, у женщин с ХАГ, беременность которых в последствии осложнилась развитием ПН (*n*=32), а также у пациенток с тяжелой ПЭ и ЗРП (*n*=9), в I триместре имеются статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 по сравнению с пациентками, имеющими благоприятное течение гестации на фоне ХАГ (*p*=0,002 и *p*=0,003 соответственно).

Заключение. По результатам исследования было подтверждено, что у женщин с ХАГ в I триместре беременности наблюдались статистически значимо более высокие уровни ЭТ-1 в сопоставлении со здоровыми беременными. В свою очередь у пациенток, страдающих ХАГ, достоверно чаще, чем у здоровых женщин, осложнения гестационного процесса представлены ПЭ, ЗРП и ПН. Полученные результаты указывают на нарушение функционального состояния эндотелия сосудов в I триместре беременности при ХАГ, однако для оценки прогностической роли ЭТ-1 в развитии больших акушерских синдромов требуется дальнейшее изучение значимости данного пептида на большей выборке пациенток, а также в комбинации с другими биохимическими и биофизическими маркерами.

Конфликт интересов не заявляется

Литература

1. Долгушина В.Ф., Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности // Акушерство и гинекология. 2021. № 10. С. 14–20. DOI: 10.18565/aig.2021.10.14-20.

2. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У., Сафронова Т.А., Небиеридзе Н.Н., Подшибякина Е.В. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 4. С. 495–501. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501.

3. Пустотина О.А. Артериальная гипертензия у беременных: диагностика, лечение, профилактика осложнений // Фарматека. 2017. № 3. С. 12–21.

4. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Филиппов О.С., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Кокин А.А. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет // Акушерство и гинекология. 2021. № 4. С. 64–74. DOI: 10.18565/aig.2021.4.64-74.

5. Смирнова Е.В., Панова И.А., Назаров С.Б., Рокотянская Е.А. Особенности эндотелиальной дисфункции у женщин с различными формами гипертензивных расстройств во время беременности и после родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20, № 6. С. 21–26. DOI: 10.17116/rosakush20202006121.

6. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Данькова И.В. Особенности функциональной активности эндотелия у беременных женщин с гипертензивными расстройствами и их новорожденных детей // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, №1. С. 95–103. DOI: 10.17116/repro20202601195.

7. Ших Е.В., Жукова О.В., Остроумова О.Д., Шаронова С.С. К вопросу о фармакогенетических подходах в лечении артериальной гипертензии у беременных // Акушерство и гинекология. 2020. № 2. С. 22–28. DOI: 10.18565/aig.2020.2.22-28.

8. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Polloc J., Polloc D., Webb D., Maguire J. Endothelin // Pharmacological Reviews. 2016. Vol. 68, N2. P. 357–418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.

9. Guerby P., Tasta O., Swiader A., Pont F., Bujold E., Parant O., Vayssière C., Salvayre R., Nègre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia // Redox Biol. 2021. Vol. 40. P. 101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.

10. Hollegaard B., Lykke J.A., Boomsma J. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children // Evol Med Public Health. 2017. Vol. 2017, Is 1. P. 53–66. DOI: 10.1093/emph/eox004.

11. Hutcheon J.A., Stephansson O., Cnattingius S., Bodnar L.M., Wikström A.K., Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women // Hypertension. 2018. Vol. 72, N2. P. 433–441. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10999.

12. Omboni S., Posokhov I.N., Parati G., Avolio A., Rogoza A.N., Kotovskaya Y.V., Mulè G., Muiesan M.L., Orlova I.A., Grigoricheva E.A., Cardona Muñoz E., Zelveian P.H., Pereira T., Peixoto Maldonado J.M. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: Study Protocol of an International, Web-Based Telemonitoring Registry for Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness // JMIR Res Protoc. 2016. Vol. 5, N2. P. e137. DOI: 10.2196/resprot.5619.

13. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // Nat Rev Nephrol. 2020. N15(5). P. 275–289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.

14. Podzolkov V.T., Safronova T., Nebieridze N., Loriya I.A. Cherepanoov A. Transforming growth factor and arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension // Georgian Medical News. 2021. N310. P. 77–83.

15. Tesauro M., Mauriello A., Rovella V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Cardillo C., Melino G., Di Daniele N. Arterial ageing:from endothelial dysfunction to vascular calcificatio n // J Intern Med. 2017. Vol. 281, N5. P. 471–482. DOI: 10.1111/joim.12605.

References

1. Dolgushina VF, Syundyukova EG, Chulkov VS, Ryabikina MG. Otdalennye posledstviya perenesennykh gipertenzivnykh rasstroystv vo vremya beremennosti [Long-term consequences of hypertensive disorders during pregnancy]. Akusherstvo i ginekologiya. 2021;10:14-20. DOI: 10.18565/aig.2021.10.14-20. Russian.

2. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, Safronova TA, Nebieridze NN, Podshibyakina EV. Sostoyanie sosudistoy stenki i parametry mikrotsirkulyatsii pri kontroliruemoy i nekontrolirue-moy arterial'noy gipertenzii [Vascular wall condition and microcirculation parameters in controlled and uncontrolled hypertension]. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2019;15(4):495-501. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501. Russian.

3. Pustotina OA. Arterial'naya gipertenziya u beremennykh: diagnostika, lechenie, profilaktika oslozhneniy [Arterial hypertension in pregnant women: diagnosis, treatment, prevention of complications]. Farmateka. 2017;3:12-21. Russian.

4. Sidorova IS, Nikitina NA, Filippov OS, Guseva EV, Ageev MB, Kokin AA. Reshennye i nereshennye voprosy preeklampsii po rezul'tatam analiza materinskoy smertnosti za poslednie 10 let [Resolved and unre-

solved issues of preeclampsia based on the results of the analysis of maternal mortality over the past 10 years]. Akusherstvo i ginekologiya. 2021;4:64-74. DOI: 10.18565/aig.2021.4.64-74. Russian.

5. Smirnova EV, Panova IA, Nazarov SB, Rokotyanskaya EA. Osobennosti endotelial'noy disfunktsii u zhenshchin s razlichnymi formami gipertenzivnykh rasstroystv vo vremya beremennosti i posle rodov [Features of endothelial dysfunction in women with various forms of hypertensive disorders during pregnancy and after childbirth]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2020;20(6):21-6. DOI: 10.17116/rosakush20202006121. Russian.

6. Chistyakova GN, Remizova II, Bychkova SV, Dan'kova IV. Osobennosti funktsional'noy aktivnosti endoteliya u beremennykh zhenshchin c gipertenzivnymi rasstroystvami i ikh novorozhdennykh detey [Features of the functional activity of the endothelium in pregnant women with hypertensive disorders and their newborn children]. Problemy reproduktsii. 2020;26(1):95-103. DOI: 10.17116/repro20202601195. Russian.

7. Shikh EV, Zhukova OV, Ostroumova OD, Sharonova SS. K voprosu o farmakogeneticheskikh pod-khodakh v lechenii arterial'noy gipertenzii u beremennykh [On the issue of pharmacogenetic approaches in the treatment of arterial hypertension in pregnant women]. Akusherstvo i ginekologiya. 2020;2:22-8. DOI: 10.18565/aig.2020.2.22-28. Russian.

8. Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Polloc J, Polloc D, Webb D, Maguire J. Endothelin. Pharmacological Reviews. 2016;68(2):357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.

9. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, Vayssière C, Salvayre R, Nègre-Salvayre A. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. Redox Biol. 2021;40:101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.

10. Hollegaard B, Lykke JA, Boomsma J. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children. Evol Med Public Health. 2017;2017(1):53-66. DOI: 10.1093/emph/eox004.

11. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women. Hypertension. 2018;72(2):433-41. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10999.

12. Omboni S, Posokhov IN, Parati G, Avolio A, Rogoza AN, Kotovskaya YV, Mulè G, Muiesan ML, Orlova IA, Grigoricheva EA, Cardona Muñoz E, Zelveian PH, Pereira T, Peixoto Maldonado JM. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: Study Protocol of an International, Web-Based Telemonitoring Registry for Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness. JMIR Res Protoc. 2016;5(2):e137. DOI: 10.2196/resprot.5619.

13. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. Nat Rev Nephrol. 2020;15(5):275-89. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.

14. Podzolkov VT, Safronova T, Nebieridze N, Loriya IA. Cherepanoov A. Transforming growth factor and arterial stiffness in patients with uncontrolled arterial hypertension. Georgian Medical News. 2021;310:77-83.

15. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, Di Daniele N. Arterial ageing:from endothelial dysfunction to vascular calcificatio n. J Intern Med. 2017;281(5):471-82. DOI: 10.1111/joim.12605.

Библиографическая ссылка:
Боровкова Л.В., Колобова С.О., Андосова Л.Д., Шахова К.А., Тихомирова Ю.Р. Содержание эндотелина в крови у беременных с хронической артериальной гипертензией и его клинико-диагностическое значение // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-9.pdf (дата обращения: 28.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-9. EDN WTBNVM*

Bibliographic reference:
Borovkova LV, Kolobova SO, Andosova LD, Shakhova KA, Tikhomirova YuR. Soderzhanie endotelina v krovi u beremennykh s khronicheskoy arterial'noy gipertenziey i ego kliniko-diagnosticheskoe znachenie [Content of endothelin in the blood in pregnant women suffering from chronic arterial hypertension and its clinical and diagnostic significance]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 28];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-9.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-9. EDN WTBNVM

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 613.2-055.2 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-2-1 EDN IBZIAO**

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН ПОСТРЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И СОЦИАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ

Э.Х. ЯНГИРОВА, О.А. ФРОЛОВА

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Бутлерова, д. 36, г. Казань, 420012, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Увеличение количества населения старшей возрастной группы требует подходов, направленных на снижение риска заболеваний, улучшения функциональных возможностей, продление трудоспособности и сохранения высокого качества жизни людей старшего возраста. ***Цель исследования*** – провести гигиеническую оценку пищевого поведения женщин после репродуктивного периода на уровне региона и научно обосновать необходимость профилактических мероприятий по снижению влияния факторов риска здоровью. ***Материалы и методы исследования.*** Предметом исследования являлось пищевое поведение женщин в возрасте от 49 до 79 лет, проживающих в Республике Татарстан. В исследовании приняло участие 390 человек. ***Результаты и их обсуждение***. Распространенность большинства поведенческих факторов риска пищевого поведения зависит от возраста, семейного положения, уровня образования и статуса занятости. У женщин после репродуктивного возраста три и более факторов риска пищевого поведения наблюдается в 47,4% случаев, среди женщин старшего пенсионного возраста - у 68,8% респондентов. Доля женщин старшего возраста с несколькими факторами риска увеличивается с каждой последующей возрастной группой. ***Заключение.*** Пищевое поведение женщин в пострепродуктивном возрасте меняется с течением времени под влиянием социальных и экономических факторов, сложным образом взаимодействуя и формируя различные схемы питания. Снижение факторов риска неинфекционных заболеваний возможно за счет уменьшения нарушений в режиме и характере питания.

Ключевые слова: пищевое поведение, алиментарно-зависимые заболевания, образ жизни, факторы риска.

HYGIENIC ASSESSMENT OF EATING BEHAVIOR OF POST-REPRODUCTIVE WOMEN DEPENDING ON AGE AND SOCIAL STATUS

E.H. YANGIROVA, O.A. FROLOVA

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russia

Abstract. ***Introduction.*** The increase in the number of the population of the older age group requires approaches aimed at reducing the risk of diseases, improving functional capabilities, extending the working capacity and maintaining a high quality of life for older people. The purpose of the study: to conduct a hygienic assessment of the eating behavior of women after the reproductive period at the regional level and scientifically substantiate the need for preventive measures to reduce the impact of health risk factors. ***Materials and methods***. The subject of the study was the eating behavior of women aged 49 to 79 living in the Republic of Tatarstan. The study involved 390 people. ***Research results.*** The prevalence of most behavioral eating risk factors depends on age, marital status, education level, and employment status. In women after reproductive age, three or more risk factors for eating behavior are observed in 47,4% of cases, among women of older retirement age - in 68,8% of respondents. The proportion of older women with multiple risk factors increases with each successive age group. ***Conclusion.*** The eating behavior of women in post-reproductive age changes over time under the influence of social and economic factors, interacting in a complex way and forming various dietary patterns. Reducing risk factors for non-communicable diseases is possible by reducing violations in the mode and nature of nutrition.

Keywords: eating behavior, alimentary-dependent diseases, lifestyle, risk factors.

Введение. Профилактика *неинфекционных заболеваний* (НИЗ) в последние годы относится к приоритетным задачам здравоохранения. Если рассматривать проблему контроля над НИЗ, связанными с современным образом жизни, то, в первую очередь, нужно обратить внимание на питание. Рациональное питание является важнейшим компонентом здорового образа жизни. Питание, построенное в соответствии с физиологическими требованиями, обеспечивает нормальное течение обмена веществ, поддерживает высо-

кий уровень функциональной способности важнейших систем организма, способствует укреплению здоровья, продлению жизни и увеличению активного ее периода. Нарушения пищевого поведения представляют собой актуальную проблему, которая часто недооценивается. Распространенность факторов риска НИЗ остается на высоком уровне и различается между гендерными группами, а также внутри групп и на уровне регионов. Мониторинг фактического питания и пищевого поведения с целью организации профилактических мероприятий является значимым научно-практическим направлением в условиях увеличения распространенности *алиментарно-зависимых заболеваний* (АЗЗ) [1, 3, 5, 6, 13, 14, 16].

Пищевое поведение зависит от семейных традиций, материальных возможностей, вкусовых предпочтений, национальных стереотипов, региональных особенностей, социального окружения и т.д. Оценка пищевого поведения необходима для определения комплекса мероприятий по профилактике АЗЗ [2, 7-9]. Формирование культуры пищевого поведения женщин, как средства улучшения качества жизни и здоровья, определило актуальность и цель нашего исследования.

Цель исследования –провести гигиеническую оценку пищевого поведения женщин после репродуктивного периода на уровне региона и научно обосновать необходимость профилактических мероприятий по снижению влияния факторов риска здоровью.

Материалы и методы исследования. Анализ показателей смертности и заболеваемости населения *Республики Татарстан* (РТ) проводился по официальным статистическим данным [4, 12]. Предметом исследования являлось пищевое поведение женщин в возрасте от 49 до 79 лет, проживающих в городах и районах РТ более 5 лет. Выборочная совокупность сформирована случайным стратифицированным по полу отбором. Расчёт необходимого объёма выборки произведен с помощью формулы, принимая во внимание значение генеральной совокупности: численность женщин после 49 лет в РТ. Всего в исследовании приняло участие 390 человек. Респонденты были разделены на три возрастные группы: I группа (42%) – после репродуктивного возраста и до пенсионного возраста от 49 до 59 лет; II группа (39%) – активный пенсионный возраст от 60 лет до 69 лет; III группа (19%) – старший пенсионный возраст от 70-79 лет. Распределение выборки респондентов по возрастным группам соответствовало возрастной численности постоянного населения РТ на начало 2019 г. (по данным). На основе добровольного информированного согласия было проведено анкетирование. Вопросник включал в себя медико-биологические показатели (возраст, наличие хронических заболеваний), антропометрические данные (рост и масса тела), сведения о профессиональной деятельности, физической активности, образе жизни, режиме питания, особенности потребления отдельных пищевых продуктов, уровень образования, семейный статус. Для изучения пищевых привычек использовали вопросник частоты приема основных групп пищевых продуктов, витаминно-минеральных комплексов или (и) БАДов. Оценку адекватности потребления и соответствие рациону здорового питания определяли согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [14, 16]. Отклик на обследование составил 84%. Для определения энергетических затрат использовали хронометражно-табличный способ изучения бюджета времени в течение суток (Доценко В.А., 2006). Для оценки пищевого статуса нами рассчитывался *индекс массы тела* (ИМТ). Для расчета ИМТ использовалась общепринятая формула: ИМТ=масса тела (кг) / (рост (м))^2. Оценка полученных значений проводилась в соответствии с международной классификацией.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного продукта *MS Office Excel*. Обработка результатов исследования включала применение методов параметрической и непараметрической статистики. Уровень статистической значимости принимался равным 0,05; *доверительный интервал* (ДИ) – 95%.

Результаты и их обсуждение. Наибольший вклад в смертность и ухудшение здоровья вносят заболевания, являющиеся следствием нездорового образа жизни, среди них ведущее место занимают АЗЗ. Количество смертей женщин от болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ увеличилось почти в два раза с 2017 г., когда данный показатель был 54,8 на 100 тыс. нас. до 85,9 в 2021 г., прирост составил 56,75%, величина достоверности аппроксимации линии тренда R^2=0,69, $p\leq$0,05. Увеличилась смертность в результате болезней органов пищеварения с 42,2 на 100 тыс. нас. в 2017 до 54,5 в 2021 г., темп прироста – 29,14%, R^2=0,93, $p\leq$0,001. Среди женщин всех возрастных групп РТ наблюдается снижение смертности от болезней системы кровообращения с 2017 года – 586,3 на 100 тыс. чел., в 2021 г. – 537,5 на 100 тыс. чел. (темп убыли – 8,32%, R^2=0,1), но тенденция не является статистически значимой (p>0,05) и от новообразований, темп убыли – 9,21%, R^2=0,87, $p\leq$0,001. При этом наблюдается стабильный рост показателей смертностей среди женщин трудоспособного возраста, умерших от болезней кровообращения (2017 г. 39,6 на 100 тыс. нас., 2021 г. – 49,4 на 100 тыс. нас. трудоспособного возраста), темп прироста – 24,74%, R^2=0,45, $p\leq$0,05).

В нашем исследовании мы изучили одни из ведущих факторов риска развития неинфекционных заболеваний – пищевые привычки женщин после 49 лет, среди которых: количество приемов пищи, регулярность потребления витаминно-минеральных комплексов с целью улучшения пищевого статуса, количество соли, фруктов и овощей в ежедневном рационе, потребление кондитерских изделий и полуфабрикатов в зависимости от возраста, физической активности, образования, статуса занятости, семейного

положения (табл. 1). Оценка характера питания, анализ отдельных пищевых привычек позволит получить дополнительное понимание отношений между здоровьем человека и рационом питания.

Таблица 1

Распространенность факторов риска пищевого поведения на формирование неинфекционных заболеваний у женщин

Факторы риска	Возрастная группа		
	I группа,%, *n*=164 (ДИ 95%)	II группа, %, *n*=152 (ДИ 95%)	III группа, %, *n*=74 (ДИ 95%)
количество приемов пищи <3 раз/ день	57,3 (42,7-71,9)	61,9 (52,1-71,7)	64,7 (58,3-71,1)
прием витаминно-минеральных комплексов курсом <2 раз/год	78,1 (72,3-83,9)	83,8 (80,1-87,5)	91,7 (88,2-95,2)
добавление соли во время приема пищи	26,3 (23,2-29,4)	27,8 (22,9-32,7)	31,1(27,4-34,8)
<4 порций овощей/фруктов/ день	60,2 (57,6-62,8)	74,6 (68,2-81,0)	80,4 (76,2-84,6)
ежедневное потребление кондитерских изделий	83,4 (77,6-89,2)	76,2 (71,3-81,1)	72,6 (68,2-77,0)
ежедневное использование полуфабрикатов	32,3 (29,6-35,0)	30,8 (27,5-34,1)	19,8 (15,7-23,9)
определение ИМТ <1 раза/месяц	38,6 (34,8-42,4)	56,0 (51,7-60,3)	79,1 (71,3-86,8)

По оценкам экспертов ВОЗ низкий уровень потребления фруктов и овощей входит в десятку ведущих факторов риска высокой смертности и является причиной смерти 31% случаев ишемической болезни сердца, 11% случаев инсульта, 19% случаев желудочно-кишечного рака в мире. Благодаря достаточному потреблению овощей и фруктов ежегодно сохраняется до 1,7 млн. жизней. Уровень потребления овощей и фруктов зависит от уровня доходов, а значит доступности для населения [2, 8, 14, 16].

Согласно полученным результатам большинство женщин после репродуктивного возраста имеют вредные пищевые привычки. С возрастом снижается количество приемов пищи. Если женщины до 60 лет в 42,7% случаях принимают пищу три и более раз в сутки, то после 70 лет таковых только 35,2% ($p \leq 0,05$). Прием витаминно-минеральных комплексов тоже снижается, при этом 21,9% женщин I группы используют для коррекции пищевого статуса витамины два раза в год, а в III группе 8,3% респондентов ($p \leq 0,001$). С возрастом растет потребление соли, снижается количество овощей и фруктов в ежедневном питании. Но наблюдается снижение потребления кондитерских изделий и полуфабрикатов у женщин старшего пенсионного возраста ($p \leq 0,05$).

Недостаток физической активности, по данным ВОЗ, является глобальным фактором риска по вкладу в заболеваемость ишемической болезни сердца – 30%, сахарным диабетом – 27%, раком молочной железы – 21% и т.д.) [11, 15]. Анализ хронометража бюджета времени показал, что физическая активность более 150 минут (рекомендуемая нагрузка) в неделю характерна для женщин первой возрастной группы. Снижение физической активности менее 100 минут в неделю наблюдается более чем у 50% женщин второй и третьей группы (табл. 2).

Таблица 2

Физическая активность женщин

Количество минут	Возрастная группа		
	I группа, % (ДИ 95%)	II группа, % (ДИ 95%)	III группа, % (ДИ 95%)
>150 мин/нед.	40,2 (37,6-42,8)	34,4 (30,1-38,7)	26,1 (22,3-29,9)
От 100-150 мин/нед.	25,1 (21,3-28,9)	12,5 (7,1-17,9)	17,5 (12,4-22,6)
<100 мин/нед.	34,7 (28,6-40,8)	53,1 (46,4-59,8)	56,4 (50,8-62,0)

Согласно оценке бюджета времени в течении дня, снижение физической активности связано с пассивностью во время досуга, сидячим образом жизни на работе и дома.

Питание является определяющим для обеспечения нормальной массы тела. При избыточном потреблении энергии и недостаточной физической активности масса тела взрослого человека будет увеличиваться, а жировые отложения откладываться в депо. Недостаточная физическая активность, совместно

с другими факторами пищевого поведения, постепенно приводят к росту числа женщин с избыточной массой тела и ожирением (табл. 3).

Таблица 3

Индекс массы тела у женщин

ИМТ	Возрастная группа		
	I группа, % (ДИ 95%)	II группа, % (ДИ 95%)	III группа, % (ДИ 95%)
Энергетическая недостаточность ИМТ≤18,5)	4,1 (3,8-4,4)	3,0 (2,1-3,9)	2,6 (2,2-3,0)
Нормальная масса тела (18,6-24,9 кг/м^2)	34,8 (31,2-38,4)	29,9 (24,7-35,1)	27,8 (23,9-31,7)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25 кг/м^2)	47,7 (42,5-52,9)	48,4 (44,6-52,2)	47,5 (43,8-51,2)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м^2)	13,4 (11,7-15,1)	18,7 (14,3-23,1)	22,1 (18,2-26,0)

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [12] наименьший риск проблем со здоровьем наблюдается при ИМТ от 18,5 до 24,9. Только 34,8% женщин имеют нормальный ИМТ после 49 лет, но этот показатель с возрастом ухудшается и лишь 27,8% женщин имеют минимальный риск для здоровья после 70 лет (p≤0,001). Избыточную массу тела и ожирение в третьей возрастной группе имеют 69,6% респондентов. Масса тела увеличилась с возрастом у 8,5% женщин.

На следующем этапе мы проанализировали, как влияет уровень образования, занятость на работе, семейное положение на пищевые привычки женщин старше 49 лет. Анализ данных по уровню образования позволил разделить респондентов на три группы. Первая группа имеет начальное и средне образование, вторая группа –среднее специальное образование и третья группа – высшее образование. Распространенность факторов риска в зависимости от уровня образования сильно варьирует (табл. 4).

Таблица 4

Распространенность факторов риска у женщин по уровню образования

Факторы риска	Уровень образования		
	1 группа, %, n=174 (ДИ 95%)	2 группа, %, n=150 (ДИ 95%)	3 группа, %, n=66 (ДИ 95%)
количество приемов пищи <3 раз/ день	71,4 (68,1-74,7)	65,3 (60,0-70,6)	47,2 (41,2-53,2)
прием витаминно-минеральных комплексов курсом <2 раз/год	89,2 (87,1-91,3)	78,7 (72,7-84,2)	75,1 (69,1-81,1)
добавление соли во время приема пищи	32,4 (26,6-38,2)	33,2 (27,1-39,3)	19,6 (13,8-25,4)
<4 порций овощей/фруктов/ день	84,1 (78,4-89,8)	74,2 (70,3-78,1)	56,8 (50,2-63,4)
ежедневное потребление кондитерских изделий	77,8 (71,5-84,1)	73,2 (67,3-79,1)	81,2 (77,0-85,4)
ежедневное использование полуфабрикатов	20,5 (14,6-26,4)	28,2 (22,3-34,1)	34,1 (28,7-39,5)
определение ИМТ <1 раза/месяц	68,2 (62,8-73,6)	63,7 (57,9-69,5)	41,8 (35,9-47,7)
Нормальный ИМТ	25,1 (21,8-28,4)	34,6 (28,9-40,3)	32,7 (26,8-38,6)
физическая активность <150 мин/нед.	34,2 (28,9-39,5)	27,8 (23,6-32,0)	38,6 (33,4-43,8)

Женщины с высоким уровнем образования чаще используют в своем питании витаминно-минеральные комплексы для коррекции пищевого рациона, больше используют овощей и фруктов, меньше добавляют соли во время еды, чаще оценивают свою массу тела. Различия также, имеются по ежедневному использованию полуфабрикатов и кондитерских изделий: чем выше образование, тем использование чаще. В целом, распространенность факторов риска среди женщин в группе с высшим образованием ниже, чем в группах с начальным и средним специальным образованием.

На следующем этапе мы разделили респондентов по статусу занятости: работающие (включая самозанятых) и неработающие (домохозяйки, безработные, пенсионеры) (табл. 5).

Таблица 5

Распространенность факторов риска по статусу занятости

Факторы риска	Статус занятости	
	Работающие, %, *n*=261 (ДИ 95%)	Неработающие, %, *n*=129 (ДИ 95%)
количество приемов пищи <3 раз/ день	58,7 (52,8-64,6)	63,9 (59,4-68,3)
прием витаминно-минеральных комплексов курсом <2 раз/год	71,5 (68,1-74,9)	97,6 (95,8-99,4)
добавление соли во время приема пищи	27,2 (24,3-30,1)	29,6 (25,2-34,0)
<4 порций овощей/фруктов/ день	65,5 (61,2-69,8)	77,9 (73,4-82,4)
ежедневное потребление кондитерских изделий	78,9 (72,6-85,2)	75,9 (71,8-80,0)
ежедневное использование полуфабрикатов	31,8 (25,2-38,4)	23,4 (20,7-26,1)
определение ИМТ <1 раза/месяц	35,2 (30,6-39,8)	80,6 (74,9-86,3)
Нормальный ИМТ	32,1 (30,3-33,9)	29,6 (27,0-32,2)
физическая активность <150 мин/нед.	62,1 (51,8-72,4)	70,9 (62,1-79,7)

В результате социологического исследования образа жизни опрошенных выявлено, что более высокая физическая активность характерна для работающих женщин. Не подвергают себя дополнительным физическим нагрузкам (ходьба, фитнес, плавание, бег и др.) большинство домохозяек старшего пенсионного возраста. Женщины, занятые на работе, чаще определяют свою массу тела, используют витаминно-минеральные комплексы, количество приемов пищи у них достоверно больше.

Социальное и семейное положение может по-разному влиять на модели пищевого поведения. В нашем исследовании на основании анкетирования респонденты были разделены на две группы: «Одинокие» – проживают одни, не состоят в браке, разведены, овдовели и т.д. «Семейные» – имеют партнера, проживают с семьей, детьми, внуками и т.д. (табл. 6).

Таблица 6

Распространенность факторов риска по семейному положению

Факторы риска	Семейное положение	
	одинокие, %, *n*=176, (ДИ 95%)	семейные, %, *n*=214, (ДИ 95%)
количество приемов пищи <3 раз/ день	82,4 (78,1-86,7)	40,1 (36,4-43,8)
прием витаминно-минеральных комплексов курсом <2 раз/год	92,7 (89,4-96,0)	76,4 (74,8-78,0)
добавление соли во время приема пищи	27,7 (22,6-32,8)	29,1 (25,6-32,6)
<4 порций овощей/фруктов/ день	84,1 (80,7-87,5)	59,3 (54,8-63,8)
ежедневное потребление кондитерских изделий	76,4 (73,6-79,2)	78,4 (20,1-28,7)
ежедневное использование полуфабрикатов	30,8 (27,1-34,5)	24,4 (20,1-28,7)
определение ИМТ <1 раза/месяц	61,7 (56,8-66,6)	54,1 (507-57,5)
Нормальный ИМТ	32,7 (28,9-36,5)	26,8 (24,8-28,9)
физическая активность <150 мин/нед.	71,0 (64,8-77,2)	61,8 (55,1-68,5)

При разбивке по семейному положению женщин существенные отличия выявлены у семейных женщин по количеству приемов пищи, использованию витаминно-минеральных комплексов, овощей и фруктов в питании, выше физическая активность, чаще оценивают свою массу тела. Распространенность факторов риска пищевого поведения среди одиноких женщин значительно больше.

Под влиянием социальных и экономических факторов рацион питания с возрастом изменяется. Наличие нескольких факторов риска повышает риск развития заболеваний. Распространенность факторов риска с возрастом увеличивается (табл. 7).

Таблица 7

Распространенность факторов риска среди женщин в различные возрастные периоды

Возрастная группа	Три и более факторов риска, % (ДИ 95%)	Отсутствие факторов риска, % (ДИ 95%)
I группа	47,4 (41,7-53,1)	4,7 (3,8-5,6)
II группа	59,2 (54,8-63,6)	8,3 (7,1-9,5)
III группа	68,8 (63,2-74,4)	5,4 (3,9-6,9)

Если у женщин после репродуктивного возраста (I группа) три и более факторов риска наблюдается в 47,4% случаев, то среди женщин старшего пенсионного возраста (III группа) уже 68,8%. Доля женщин старшего возраста с несколькими факторами риска увеличивается с каждой последующей возрастной группой, что подтверждается данными дисперсионного анализа(p=0,00081). Количество респондентов, не имеющих ни одного из изученных нами факторов риска, значимо отличается только у женщин второй группы (p=0,029), которые только вышли на пенсию и стараются поддерживать здоровый образ жизни и пищевые привычки.

Пищевое поведение – важнейший показатель образа жизни, оказывающий влияние на здоровье и продолжительность жизни. Нарушение структуры питания, пищевого статуса приводит к постоянно увеличивающемуся числу АЗЗ таких, как сердечно-сосудистые, онкологические, сахарный диабет, ожирение, подагра, остеопороз, заболевания желудочно-кишечного тракта и др., которые являются основной причиной смертности населения в РТ [1, 3, 6, 8, 13].

Пищевые привычки меняются с течением времени под влиянием многих социальных и экономических факторов сложным образом взаимодействуя, формируют индивидуальные схемы питания. Эти факторы включают индивидуальные предпочтения и убеждения, культурные и семейные традиции, уровень дохода, цены на продукты питания (которые влияют на доступность здоровой пищи). Анализ результатов исследования пищевого поведения среди женщин показал, что более чем у половины респондентов имеются факторы риска НИЗ. В старших возрастных группах распространенность факторов риска значительно выше. Снижение риска неинфекционных заболеваний возможно за счет уменьшения распространенности поведенческих и коррегируемых факторов риска и мотивации к ведению здорового образа жизни.

Заключение. При разработке профилактических мероприятий, следует выделять группы риска и проводить анализ, ориентированный на гендерные, возрастные аспекты и другие социально-демографические показатели, определяющие образ жизни и мотивацию на активное долголетие. Необходимо содействовать созданию здорового пищевого поведения, способствующего разнообразному, сбалансированному и здоровому питанию, повышать осведомленность потребителей о здоровом питании, проводить просветительскую работу не только среди детей, но и взрослого, пожилого населения. Приоритетными задачами организаций здравоохранения должны быть мотивация граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и гармонизацию рациона питания. Высокая информированность населения, проведение превентивной работы различного уровня: популяционной, индивидуальной, государственных программ и индивидуальное консультирование будут способствовать снижению распространенности модифицируемых факторов риска НИЗ, снижению смертности и увеличению продолжительности жизни.

Литература

1. Баланова Ю.А., Куценко В.А., Шальнова С.А. Взаимосвязь избыточного потребления соли, выявляемого по опросу, с уровнем натрия в моче и артериальным давлением (результаты исследования ЭССЕ) // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. №6. С. 3791. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3791.

2. Глобальный план действий ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020. ВОЗ, Женева, 2014. 114 с.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, №2. С. 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17.

4. Демографический ежегодник Республики Татарстан. 2022: статистический сборник. Татарстанстат. Казань: Издательский центр Татарстанстата, 2022. 163 с.

5. Донцов В.И. Изменения смертности и скорости старения во второй половине XX столетия в России // Здравоохранение Российской Федерации. 2019. Т. 63, №1. С. 42–47.

6. Драпкина О.М., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Горный Б.Э. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая

коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.2021. Т. 20, №5. С. 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952.

7. Дроздова Л.Ю., Иванова Е.С., Лищенко О.В. Современные подходы к мотивационному консультированию с целью коррекции факторов риска и повышения приверженности: обзор литературы // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, №2. С. 101–106. DOI: 10.17116/profmed201922021101.

8. Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Деев А.Д. Характер питания взрослого населения по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, №4. С. 61–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-61-66.

9. Лапшина Н.Е., Негашева М.А., Окушко Р.В. Влияние некоторых биосоциальных факторов на темпы старения и продолжительность жизни женщин (на примере изучения долгожителей г. Тирасполь) // Вестник Московского университета. Серия 16: Биология. 2014. №4. С. 20–24.

10. Новик И.И., Писарик, Craig B.J., Rakovac I. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний: гендерный аспект // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2020. №4. С. 16–26.

11. Рекомендации ВОЗ по вопросам физической активности и малоподвижного образа жизни: краткий обзор. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020. 24 с.

12. Статистика здоровья населения и здравоохранения (по материалам Республики Татарстан 2017-2021): учебно-методическое пособие / М.Н. Садыков М.Н., В.Г. Шерпутовский, Г.Р. Хуснуллина и др. Казань, 2022. 269 с.

13. Фролова О.А., Тафеева Е.А., Фролов Д.Н., Бочаров Е.П. Алиментарно-зависимые заболевания населения и гигиеническая характеристика факторов риска их развития на территории Республики Татарстан // Гигиена и санитария. 2018. №5. С. 470–473. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-470-473.

14. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series, N 916. Geneva, 2003. 204 p.

15. The physical activity 2018. URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity (19.09.2022).

16. World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO. URL: http:// www.who.int/publications/m/item/healthy-diet-factsheet394.

References

1. Balanova YUA, Kutsenko VA, Shal'nova SA. Vzaimosvyaz' izbytochnogopotrebleniya soli, vyyavlyayemogopooprosu, s urovnemnatriya v mocheiarterial'nymdavleniyem (rezul'tatyissledovaniya ESSE) [Relationship between excessive salt intake, identified by a survey, urinary sodium levels and blood pressure (results of the ESSE study)]. Rossiyskiykardiologicheskiyzhurnal. 2020;25(6):3791. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3791. Russian.

2. Global'nyy plan deystviy VOZ poprofilaktikeneinfektsionnykhzabolevaniyibor'be s nimina 2013-2020[WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020] VOZ, Zheneva; 2014. Russian.

3. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Rasprostranennost' sakharnogodiabeta 2 tipa u vzroslogonaseleniyaRossii (issledovaniye NATION). [The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Diabetes]. Sakharnyydiabet. 2016;19(2):104-12. DOI: 10.14341/DM2004116-17. Russian.

4. Demograficheskiyy ezhegodnik Respubliki Tatarstan [Demographic Yearbook of the Republic of Tatarstan]. 2022statisticheskiysbornik. Tatarstanstat – Kazan': Izdatel'skiytsentrTatarstanstata; 2022. Russian.

5. Dontsov VI. Izmeneniya smertnosti I skorosti stareniya vo vtoroy polovine XX stoletiya v Rossii [Changes in mortality and the rate of aging in the second half of the twentieth century in Russia]. ZdravookhraneniyeRossiyskoyFederatsii. 2019;63(1):42-7. Russian.

6. Drapkina OM, Karamnova NS, Kontsevaya AV, Gornyy BE. Alimentarno-zavisimye faktory riska khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevaniy i privychki pitaniya: dietologicheskaya korrektsiya v ramkakh profilakticheskogo konsul'tirovaniya. Metodicheskie rekomendatsii [Alimentary-dependent risk factors for chronic non-communicable diseases and eating habits: dietary correction as part of preventive counseling. Guidelines]Kardiovaskulyarnayaterapiyai profilaktika. 2021;20(5):2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952. Russian.

7. Drozdova LYU, Ivanova YeS, Lishchenko OV. Sovremennye podkhody k motivatsionnomu konsul'tirovaniyu s tsel'yu korrektsii faktorov riska i povysheniya priverzhennosti: obzor literatury [Modern approaches to motivational counseling to correct risk factors and increase adherence: a literature review]. Profilakticheskaya meditsina. 2019;22(2):101-6. DOI: 10.17116/ profmed201922021101. Russian.

8. Karamnova NS, Shal'nova SA, Deyev AD. Kharakter pitaniya vzroslogo naseleniya po dannym epidemiologicheskogo issledovaniya ESSE-RF [Nutrition patterns of the adult population according to the ESSE-RF epidemiological study].Kardiovaskulyarnayaterapiyaiprofilaktika. 2018;17(4):61-6. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-61-66. Russian.

9. Lapshina NYe, Negasheva MA, Okushko RV. Vliyanie nekotorykh biosotsial'nykh faktorov na tempy stareniya i prodolzhitel'nost' zhizni zhenshchin (na primere izucheniya dolgozhiteley g. Tiraspol') [The influence of some biosocial factors on the aging rate and life expectancy of women (on the example of a study of centenarians in Tiraspol)].Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya. 2014;4:20-4. Russian.

10. Novik II, Pisarik VM, Craig BJ, Rakovac I. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy: gendernyy aspekt [The prevalence of risk factors for non-communicable diseases: a gender aspect]. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya. 2020;4:16-26. Russian.

11. Rekomendatsii VOZ po voprosam fizicheskoy aktivnosti i malopodvizhnogo obraza zhizni: kratkiy obzor [WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance]. Zheneva: Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya; 2020. Russian.

12. Statistika zdorov'ya naseleniya i zdravookhraneniya (po materialam Respubliki Tatarstan 2017-2021): uchebno-metodicheskoe posobie [Statistics of population health and health care (based on the materials of the Republic of Tatarstan 2017-2021): teaching aid] M.N. Sadykov M.N., V.G. Sherputovskiy, G.R. Khusnullinai dr.- Kazan'; 2022. Russian.

13. Frolova OA, Tafeyeva YeA, Frolov DN, Bocharov YeP. Alimentarno-zavisimye zabolevaniya naseleniya i gigienicheskaya kharakteristika faktorov riska ikh razvitiya na territorii Respubliki Tatarstan [Alimentary-dependent diseases of the population and the hygienic characteristic of the factors of the risk of their development in the territory of the Republic of Tatarstan. Gigienai Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)] Gigiena i sanitariya. 2018;5:470-3. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-5-470-473. Russian.

14. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series, N 916. Geneva; 2003.

15. The physical activity 2018. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity (cited 19.09.2022).

16. World Health Organization. Healthy diet. Fact sheets. WHO. Available from: http:// www.who.int/publications/m/item/healthy-diet-factsheet394.

Библиографическая ссылка:
Янгирова Э.Х., Фролова О.А. Гигиеническая оценка пищевого поведения женщин пострепродуктивного периода в зависимости от возраста и социального положения // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 2-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/2-1.pdf (дата обращения: 28.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-2-1. EDN IBZIAO*

Bibliographic reference:
Yangirova EH, Frolova OA. Gigienicheskaya otsenka pishchevogo povedeniya zhenshchin postreproduktivnogo perioda v zavisimosti ot vozrasta i sotsial'nogo polozheniya [Hygienic assessment of eating behavior of post-reproductive women depending on age and social status]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 28];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/2-1.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-2-1. EDN IBZIAO

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 615.9 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1 EDN NGLENJ **

ИЗУЧЕНИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА ПЕЧЕНИ, ИНДУЦИРОВАННОГО *N*-НИТРОЗОДИЭТИЛАМИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.А. КОКОЕВ[*], К.Г. ТОМАЕВА[**]

[*]*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук»*
ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, Пригородный р-н, 363110, Россия
[**]*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации*
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Онкологические заболевания – одна из серьезных медико-социальных проблем современности. Поиск способов прогнозирования риска развития рака, является актуальным, так как способствует ранней выявляемости, снижению заболеваемости и ранней смертности от онкологии. ***Цель исследования –*** разработка и изучение модели вероятности развития рака печени, в условиях химического канцерогенеза у крыс, стимулированного *N*-нитрозодиэтиламином. ***Материалы и методы исследования.*** Исследование проводилось на 60 крысах самцах линии *Wistar*. Крысы разделены на 2 группы по 30 особей: I – интактные крысы (контрольная группа); II – крысы, которым в питьевую воду ежедневно добавляли *N*-нитрозодиэтиламин. Проводили изучение биохимических показателей крови экспериментальных животных, таких как аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы; осмотической резистентности мембран эритроцитов; малонового диальдегида; супероксиддисмутазы. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$. ***Результаты и их обсуждение.*** В группе крыс, получавших канцероген, осмотическая устойчивость мембран эритроцитов снижалась, в сравнении с показателями интактного контроля, на фоне повышения уровня МДА в 1,5 раза ($p<0,05$) и снижения активности СОД в 1,47 раза ($p<0,05$). При этом активность печеночных ферментов возрастала в 2,6 раза ($p<0,05$). Регрессионная формула позволила подтвердить высокий риск развития рака печени. ***Заключение.*** Проведенное исследование показывает возможность использования формулы, позволяющей рассчитать прогнозирование риска развития рака печени в эксперименте задолго до развития заболевания, что может способствовать предупреждению развития заболевания и своевременно проводить профилактические мероприятия.

Ключевые слова: экспериментальный канцерогенез, прогноз возникновения рака печени, *N*-нитрозодиэтиламин

STUDY OF THE MODEL FOR PREDICTING THE RISK OF DEVELOPMENT OF LIVER CANCER INDUCED BY N-NITROZODIETHYLAMINE IN THE EXPERIMENT

L.A. KOKOEV[*], K.G. TOMAEVA[**]

[*] *Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,*
Williams St., 1, Mikhailovskoye, Prigorodny district, 363110, Russia
[**]*North-Ossetian State Medical Academy, Pushkinskaya Str., 40, Vladikavkaz, 362019, Russia*

Abstract. ***Introduction.*** Cancer is one of the serious medical and social problems of our time. The search for ways to predict the risk of cancer, is relevant, as it contributes to early detection, reduction of morbidity and early mortality from cancer. ***The aim*** of the study is to develop and study a model of the probability of developing liver cancer under conditions of chemical carcinogenesis in rats stimulated by N-nitrosodiethylamine. ***Materials and methods.*** The experiment was conducted on Wistar rats. Animals are divided into two groups: I - intact; II - animals treated with N-nitrosodiethylamine. Biochemical parameters were studied: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase; erythrocyte-membrane osmotic resistance; malondialdehyde; superoxide dismutase. The significance of differences was assessed by Student's t-test. Differences were considered significant at $p<0.05$. ***Results***. The study of osmotic resistance of erythrocyte membranes showed a significant decrease in resistance of cell membranes in group II. In the study of the processes of lipid peroxidation, animals of group II showed an increase in the level of MDA compared with group I by 1.5 times ($p<0.05$), a decrease in the activity of SOD in group II by 1.47 times ($p<0.05$) relative to group I. In the study of hepatic parameters, an increase in the activity of AlAT and AsAT was observed in group II relative to the 1st by 2.6 times ($p<0.05$). The regres-

sion formula allowed us to confirm the high risk of liver cancer. ***Conclusion.*** The study shows the possibility of using a formula that allows you to calculate the prediction of the risk of liver cancer in an experiment long before the development of the disease, which can help prevent the development of the disease and timely carry out preventive measures.

Keywords: experimental carcinogenesis, prognosis of liver cancer, N-nitrosodiethylamine

Введение. Онкологические заболевания являются одной из самых серьезных патологий человечества. За 2 последних десятилетия во многих странах мира и в России увеличилась заболеваемость и распространенность рака различных локализаций, в том числе и у лиц молодого возраста [11, 13].

Занимая 2-е место среди причин гибели населения от неифекционных заболеваний ежегодно от данной патологии потери составляют около 300 000 пациентов. Согласно статистическим данным, одной из возможных причин такой ситуации является бессимптомное течение процесса и, как следствие, позднее обращение за медицинской помощью [2].

Известно, что рак печени является одной из лидирующих причин смертности у пациентов с онкологическими процессами желудочно-кишечного тракта. Зачастую это бывает связано с бессимптомным течением и, как следствие, поздней обращаемостью, не возможностью проведения оперативного вмешательства из-за распространенности процесса, а также низкой эффективностью назначаемого химиотерапевтического лечения. При этом возможности прогнозирования риска развития рака остается малоизученным. Как известно, специфических маркеров, подтверждающих наличие и используемых в прогнозировании развития рака печени, не существует, а имеющиеся показатели в арсенале клинических лабораторий, такие как определение альфа-фетопротеина, не являются специфичными.

В связи с этим поиск способов прогноза вероятности развития онкологического процесса [8-10, 12, 14, 15], в частности рака печени, будет иметь преимущества, так как способность предугадывать развитие опухоли на этапе предшествующему развитию патологического процесса может способствовать формированию групп риска и проведению лечебно-профилактических мероприятий, стимулирующих снижение заболеваемости и ранней смертности от онкологии.

Цель исследования – разработка и изучение модели вероятности развития рака печени, в условиях химического канцерогенеза у крыс, стимулированного *N*-нитрозодиэтиламином.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на 60 крысах самцах линии *Wistar*, с массой тела 190-200 г. Крысы содержались в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 N 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.08.2016 N 43232). Животные находились при естественном освещении в свободном доступе к воде и пище. Все животные были маркированы и разделены на две группы, по 30 особей: I – интактные крысы (контрольная группа); II – крысы, которым в питьевую воду ежедневно добавляли *N*-нитрозодиэтиламин в дозировке 100 мг/л, на протяжении 16 недель.

Осуществляли забор крови из сердца у предварительно наркотизированных животных парентеральным введением средства для наркоза.

Проводили изучение биохимических показателей крови экспериментальных животных, таких как *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) (Ед/л), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) (Ед/л); осмотической резистентности мембран эритроцитов (% гемолиза); *малонового диальдегида* (МДА) (Ммоль/л); *супероксиддисмутазы* (СОД) (%) согласно общепринятым методикам [4].

Статистическую обработку полученных показателей проводили в программах *STATGRAPHICS PLUS* 5,0 и *SPSS* 15,0. Определяли среднюю арифметическую, ошибку средней арифметической, линейный регрессионный анализ [3]. Для оценки различий показателей между группами применяли параметрические методы (*t*-критерий Стьюдента). Перед применением параметрических методов нормальность распределения анализируемых рядов данных проверялась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Различия показателей при $p<0,05$ считались достоверными.

Результаты и их обсуждение. Как показано в ранее проведенных работах, развитие опухолей печени возникает на 3-м месяце эксперимента, что подтверждается морфологически [6, 7]. Наиболее значимые изменения в системе *перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты* (ПОЛ- АОЗ), в динамике экспериментального канцерогенеза также возникают на 3-м месяце эксперимента [5]. В связи с этим для создания модели прогнозирования развития рака печени использовались данные показателей крови животных на третьем месяце эксперимента.

Так, изучение осмотической резистентности мембран эритроцитов показало: процент разрушенных клеток в растворе №1 у крыс контрольной I группы составил 1,73±0,17% ($p<0,05$), во II группе – 10,24±0,11, что было достоверно выше, по сравнению с данными I группы. В растворе №2 этот показатель соответственно по группам составил: 14,18±0,13% ($p<0,05$); 34,84±2,41%; в растворе №3 изменения имели аналогичную направленность, с минимальным разрушением мембран эритроцитов крыс интактного контроля 36,56±0,2, максимальным – у животных, получавших канцероген 66,76±1,96 ($p<0,05$). Процент гемолизированных эритроцитов в растворе №4 у животных I группы составил 53,86±2,3%, II груп-

пы 68,42±2,1% (p<0,05). Процент гемолиза эритроцитов в этом растворе является наиболее показательным, так как концентрация мочевины в нем, как осмотически активного вещества, способного к ослаблению стабилизирующего действия гидрофобных связей белков мембраны, способно приводить к нарушению целостности клеточной стенки, составляет 55%, и только эритроциты со стойкой мембраной способны оказывать противодействие влиянию мочевины. По мере увеличения концентрации мочевины (60% и 65% в растворах №5 и №6) полученные результаты хоть и имели отличия по группам, однако степень различий между ними уменьшалась (рис.).

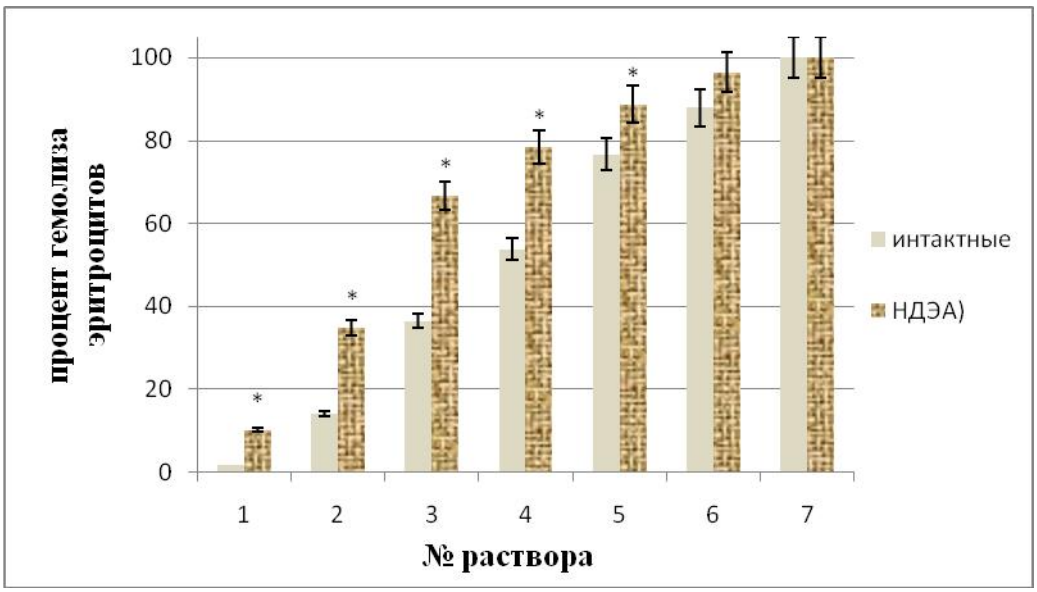

Рис. Осмотическая стойкость мембран эритроцитов у крыс на 3-м месяце эксперимента,
– различия относительно I группы (p<0,05)

При изучении процессов ПОЛ на 3-м месяце экспериментального канцерогенеза получены данные об изменении интенсивности ПОЛ, о которой судили по уровню МДА в эритроцитах в группе животных, получавших канцероген, по сравнению с I группой.

У животных II группы наблюдалось повышение уровня МДА по сравнению с I группой в 1,5 раза (p<0,05), что свидетельствует об усилении процессов ПОЛ в группе животных, получавших канцероген, проявляющегося интенсивным образованием вторичных продуктов ПОЛ, способных оказывать свое повреждающее действие.

Полученные данные в ходе исследования, характеризующие ферментативное звено системы антиоксидантной защиты, интерпретированы как снижение функционального напряжения, что проявлялось снижением активности СОД во II группе в 1,47 раза (p<0,05) относительно группы интактного контроля.

Данные изменения ферментативной активности системы АОЗ у животных II группы связаны с истощением компенсаторных возможностей организма и как следствие развитие патологического процесса.

Интерпретируя результаты, полученные в ранее опубликованных работах [5], свидетельствуют о ряде изменений в системе ПОЛ-АОЗ, что проявлялось в достоверных изменениях уровня МДА и активности СОД у животных, подвергшихся химическому канцерогенезу, в сравнении с группой интактного контроля. Это проявлялось в повышении уровня МДА, приводящего к увеличению активности СОД, благодаря чему происходит усиление процессов перекисного окисления липидов, что в свою очередь приводит к увеличению количества повреждающих агентов и как следствие повышению частоты встречаемости опухолей в этой группе животных. Так, на более поздних сроках эксперимента наблюдается депрессия ферментативного звена АОЗ, которая сохраняется и далее [6, 7].

В сроки появления опухолей в печени крыс, что соответствует третьему месяцу эксперимента, отмечалось резкое повышение активности АлАТ и АсАТ в группе крыс, получавших канцероген, в сравнении с интактным контролем в 2,6 раза (p<0,05).

Таблица

Биохимические показатели крови на III месяце канцерогенеза

	АлАТ (мкмоль/с*л)	АсАТ (мкмоль/с*л)	МДА (мкмоль/л)	СОД (ед. ингиб.)	Осм. резист (%)
I группа (интактные)	1,19±0,18	0,59±0,03	49,07±1,5	75,44±2,7	53,86±2,3
II группа (НДЭА)	3,12±0,19*	0,798±0,05*	73,68±2,58*	53,62±2,6*	68,42±2,1*

Примечание: * – относительно I группы ($p \leq 0,05$)

Все значения изученных показателей были внесены в программу *SPSS* и обработали при помощи множественного регрессионного анализа, который в процессе корреляционного анализа выявил сопряженность вероятности развития ракового процесса печени с осмотической резистентностью мембран эритроцитов (r=-0,74; p<0,05), аланинаминотрансферазой (r=0,72; p<0,05), аспартатаминотрансферазой (r=0,76; p<0,05), малоновым диальдегидом (r=0,8; p<0,05), супероксиддисмутазой (r=-0,78; p<0,05). При этом, все упомянутые показатели были распределены нормально. Все это позволило получить прогностическую (регрессионную) формулу у экспериментальных животных с целью математического подтверждения риска развития рака печени:

ВРРП = -118,772+(20,7086×A)+(2,59479×B)+(2,63444×C)+(0,943407×D)-(1,00467×E), где: ВРРП – вероятность развития рака печени (в %), A – АсАТ (Ед/л), B – АлАТ (Ед/л), C – осмотическая резистентности мембран эритроцитов (в % гемолиза), D – МДА (Ммоль/л), E – СОД (в %).

Вероятность развития ракового процесса печени оценивалась как низкий риск в случае ВРРП менее 30%, как умеренный – в случае ВРРП от 30% до 60%, и как высокий – в случае ВРРП более 60%, согласно общепринятым шкалам [1].

Значение каждого показателя конкретной крысы вводится в предложенную формулу, после чего производится расчет вероятности развития рака печени для этого животного.

Пример определения ВРРП. Значения показателей крови у крысы, получавшей *N*-нитрозодиэтиламин, были следующие: осмотическая резистентность мембран эритроцитов – 68,42 (% гемолиза), АлАТ – 2,9 (Ед/л), АсАТ – 0,9 (Ед/л), СОД – 50,4 (в %), МДА – 69,6 (Ммоль/л).

Данные показатели были подставлены в формулу, по которой получено значение прогноза развития рака печени, равное 94,18%.

При дальнейшем наблюдении за животным было выявлено, что продолжительность жизни биологического объекта (испытуемого животного) составило 5 месяцев от начала исследования. После гибели животное незамедлительно вскрыто, проведено макроскопическое, а затем и микроскопическое исследование печени, при котором выявлены макроскопические изменения в виде наличия узловых образований в структуре печени в количестве 3 штук размером от 0,3 до 0,7 см, при этом поверхность печени имела серо-коричневый цвет, микроскопические изменения выбранных визуально измененных участков печени, были дифференцированы как гепатоцеллюлярная карцинома, таким образом, данные макроскопического и микроскопического анализа изменений паренхимы печени подтвердили данные математического расчета прогноза риска развития рака печени.

Изменение осмотической резистентности клеточных мембран напрямую связано с изменениями в системе ПОЛ-АОЗ, возникающими в живом организме на фоне протекания патологического процесса, индуцированного *N*-нитрозодиэтиламином, что в свою очередь влечет за собой нарушение целостности клеточных мембран, с высвобождением ферментативных внутриклеточных компонентов в частности таких как АлАТ, АсАТ, что приводит к еще большему повреждению клеточных мембран и усилению процессов ПОЛ, таким образом образуется порочный круг, приводящий к повреждению генома клетки и как следствие развитию рака.

В проведенном исследовании, с помощью множественного регрессионного анализа была выявлена корреляция между изученными показателями: осмотической резистентности, МДА, СОД, АлАТ, АсАТ. С учетом выявленной достоверной взаимосвязи между признаками, получено уравнение регрессии (формула), которое позволяет с достаточно высокой точностью прогнозировать риск развития рака печени у конкретного животного, что в последующем может способствовать раннему выявлению скрытого патологического процесса и своевременно воздействовать на него средствами химиопрофилактики, что будет способствовать снижению заболеваемости раком печени.

Выводы. Проведенное исследование показывает возможность использования формулы, позволяющей рассчитать прогнозирование риска развития рака печени в эксперименте задолго до развития заболевания, что может способствовать предупреждению развития заболевания и своевременно проводить профилактические мероприятия.

Литература

1. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: Изд-во «Сотис», 2007. 140 с.
2. Гладких П.Г., Короткова А.С. Прогнозирование показателей смертности населения РФ от злокачественных новообразований // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2015. №17 (4). С. 26–31.
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. СПб.: Фолиант, 2006. 432 с.
4. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. В 2-х томах: справочник. Минск: Интерпрессервис, 2003. 495 с.
5. Кокоев Л.А., Болиева Л.З. Изучение возможных механизмов антиканцерогенного действия полисахаридов аира болотного в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №23 (4). С. 173–177.
6. Кокоев Л.А., Болиева Л.З., Закс Т.В. Влияние полисахаридов аира болотного на канцерогенез печени и пищевода в эксперименте // Владикавказский медико-биологический вестник. 2014. № 20 (29). С. 25–28.
7. Кокоев Л.А. Влияние полисахаридов аира болотного на канцерогенез печени и пищевода в эксперименте // Труды молодых ученых Владикавказского научного центра РАН. 2015. №15 (1). С. 70–74.
8. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Комиссарова Е.Н. Прогнозирование риска развития преэклампсии у женщин с разными соматотипами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. №19 (3). С. 45–51. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-45-50.
9. Томаева К.Г., Гайдуков С.Н. Значение определения типов телосложения в акушерско-гинекологической практике // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. №2 (4). С. 10–14.
10. Chen C.Y., Kao C.L., Liu C.M. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway // Int. J. Mol. Sci. 2018. №19 (9). P. 1–17. DOI:10.3390/ijms19092729.
11. Kang H.J., Haq F., Sung C.O., Choi J., Hong S.M., Eo S.H., Jeong H.J., Shin J., Shim J.H., Lee H.C., An J., Kim M.J., Kim K.P., Ahn S.M., Yu E. Characterization of Hepatocellular Carcinoma Patients with FGF19 Amplification Assessed by Fluorescence in situ Hybridization: A Large Cohort Study // Liver Cancer. 2019. №8 (1). P. 12–23. DOI: 10.1159/000488541.
12. Khan N., Afaq F., Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth // Carcinogenesis. 2007. №28 (2). P. 233–239. DOI: 10.1093/carcin/bgl243.
13. Li L., Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective // World J Hepatol. 2017. №9 (20). P. 867–883. DOI: 10.4254/wjh.v9.i20.867.
14. Shirakami Y., Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer // Molecules. 2018. №23 (9). P. 1–14. DOI:10.3390/molecules23092284.
15. Zheng T., Feng H., Liu L., Peng J., Xiao H., Yu T., Zhou Z., Li Y., Zhang Y., Bai X., Zhao S., Shi Y., Chen Y. Enhanced antiproliferative effect of resveratrol in head and neck squamous cell carcinoma using GE11 peptide conjugated liposome // Int J Mol Med. 2019. №1. P. 11–12. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4096.

References

1. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. Ocenochnye i prognosticheskie shkaly v medicine kriticheskih sostojanij [Evaluative and predictive scales in medicine of critical conditions]. SPb.: Izd-vo «Sotis»; 2007. Russian.
2. Gladkikh PG, Korotkova AS. Prognozirovanie pokazatelej smertnosti naselenija RF ot zlokachestvennyh novoobrazovanij [To the question of prognosing mortality rates from malignant neoplasms in Russian Federation]. Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke - Journal of scientific articles «Health & education millennium». 2015; 17 (4): 26-31. Russian.
3. Zaytsev VM, Liflyandskiy VG, Marinkin VI. Prikladnaja medicinskaja statistika: Uchebnoe posobie [Applied medical statistics: a textbook]. SPb.: Foliant; 2006. Russian.
4. Kamyshnikov VS. Kliniko-biohimicheskaja laboratornaja diagnostika [Clinical and biochemical laboratory diagnostics]. In 2 volumes: Handbook. Minsk: Interpresservis; 2003. Russian.
5. Kokoev LA, Bolieva LZ. Izuchenie vozmozhnyh mehanizmov antikancerogennogo dejstvija polisaharidov aira bolotnogo v jeksperimente [Study of possible anti-carcinogenic mechanisms of action of polysaccharides calamus in the experiment]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Journal of New Medical Technologies. 2016;23 (4):173-7. Russian.
6. Kokoev LA, Bolieva LZ, Zaks TV. Vlijanie polisaharidov aira bolotnogo na kancerogenez pecheni i pishhevoda v jeksperimente [The effect of polysaccharides calamus on the liver and esophagus cancerogenesis

wile the experiment]. Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik. Vladikavkaz Medico-Biological Bulletin. 2014;20 (29):25-8. Russian.

7. Kokoev LA. Vlijanie polisaharidov aira bolotnogo na kancerogenez pecheni i pishhevoda v jeksperimente [Influence of calamus polysaccharides on liver and esophagus carcinogenesis in experiment]. Trudy molodyh uchenyh Vladikavkazskogo nauchnogo centra RAN. 2015;15 (1):70-4. Russian.

8. Tomaeva KG, Gajdukov SN, Komissarova EN. Prognozirovanie riska razvitija prejeklampsii u zhenshhin s raznymi somatotipami [Prediction of a risk for developing preeclampsia in women with different somatotypes]. Vopr. ginekol. akus. perinatol. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2020;19 (3):45-51. Russian.

9. Tomaeva KG, Gajdukov SN. Znachenie opredelenija tipov teloslozhenija v akushersko-ginekologicheskoj praktike [The importance of determining body types in obstetric and gynecological practice]. International Journal of Medicine and Psychology. 2019;2 (4):10-4. Russian.

10. Chen CY, Kao CL, Liu CM. The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19 (9): 1-17. DOI:10.3390/ijms19092729.

11. Kang HJ, Haq F, Sung CO, Choi J, Hong SM, Eo SH, Jeong HJ, Shin J, Shim JH, Lee HC, An J, Kim MJ, Kim KP, Ahn SM, Yu E. Characterization of Hepatocellular Carcinoma Patients with FGF19 Amplification Assessed by Fluorescence in situ Hybridization: A Large Cohort Study. Liver Cancer. 2019; 8 (1): 12-23. DOI: 10.1159/000488541.

12. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. Carcinogenesis. 2007; 28 (2): 233-9. DOI: 10.1093/carcin/bgl243.

13. Li L, Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. World J Hepatol. 2017; 9 (20): 867-83. DOI: 10.4254/wjh.v9.i20.867.

14. Shirakami Y, Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer. Molecules. 2018; 23 (9): 1-14. DOI:10.3390/molecules23092284.

15. Zheng T, Feng H, Liu L, Peng J, Xiao H, Yu T, Zhou Z, Li Y, Zhang Y, Bai X, Zhao S, Shi Y, Chen Y. Enhanced antiproliferative effect of resveratrol in head and neck squamous cell carcinoma using GE11 peptide conjugated liposome. Int J Mol Med. 2019. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4096.

Библиографическая ссылка:
Кокоев Л.А., Томаева К.Г. Изучение модели прогнозирования риска развития рака печени, индуцированного *N*-нитрозодиэтиламином в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-1.pdf (дата обращения: 10.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1. EDN NGLENJ*

Bibliographic reference:
Kokoev LA, Tomaeva KG. Izuchenie modeli prognozirovanija riska razvitija raka pecheni, inducirovannogo N-nitrozodijetilaminom v jeksperimente [Study of the model for predicting the risk of development of liver cancer induced by N-nitrozodiethylamine in the experiment]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 10];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-1.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1. EDN NGLENJ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 612.821:612.766.1 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-2 EDN GTSPOZ **

ДИСКРЕТНОСТЬ ПОВЕДЕНИЯ И НЕПРЕРЫВНОСТЬ НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА ПРИ УМСТВЕННОЙ И ДВИГАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ю.Е. ВАГИН

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

Аннотация. Поведение человека состоит из непрерывного потока действий организма, который разделен на этапы достижения жизненно важных результатов. ***Цель исследования*** – изучение прерывных или непрерывных закономерностей организации поведения и изменений напряжения регуляторных систем организма при умственной и двигательной деятельности людей. ***Материалы и методы исследования.*** У 107 студентов и 41 опытных и начинающих спортсменов регистрировали движущую силу поведения, напряжения регуляторных систем организма и результат поведения. Студенты отвечали на 20 вопросов теста по физиологии. Спортсмены вращали педали велоэргометра до предела физиологической возможности на фоне прерывных задержек дыхания от 20 до 60 с. Напряжение организма оценивали по величине среднеквадратичное отклонение длительности сердечных циклов. ***Результаты и их обсуждение.*** Величина движущей силы поведения у все групп обследованных была от 50 до 62%. При этом напряжение организма было от 59 до 75%. Умственная и двигательная деятельность людей осуществлялась прерывным способом. При этом напряжение организма изменялось плавно. У студентов напряжение организма повышалось с 59 до 71%. У фридайверов напряжение организма прогрессивно уменьшалось от 65 до 36%. У баскетболистов напряжение организма временно уменьшалось с 75 до 53% и потом восстанавливалось до 74%. У физкультурников напряжение организма временно уменьшалось с 64 до 53% и потом восстанавливалось до 79%. ***Заключение***. Дискретность умственной и двигательной деятельности людей обеспечивается непрерывностью напряжения регуляторных систем организма.

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

DISCRETE BEHAVIOR AND CONTINUITY OF THE BODY TENSION DURING MENTAL AND SPORTS ACTIVITIES

YU.E. VAGIN

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

Abstract. Human behavior consists of a continuous stream of body actions, which is divided into stages of achieving vital results. ***The research purpose*** was to study the discontinuous or continuous patterns of behavior organization and changes in the tension of the body's regulatory systems during mental and motor activity of people. ***Materials and methods.*** The driving force of behavior, the tension of the body regulatory systems and the result of behavior were recorded in 107 students and 41 experienced and novice athletes. Students answered 20 questions on the physiology test. Sportsmen pedaled the bicycle ergometer to the limit of physiological capability against the background of intermittent breath holdings from 20 to 60 s. The body tension was assessed by the value of the standard deviation of the duration of cardiac cycles. ***Results and its discussion.*** The magnitude of the driving force of behavior in all groups of the surveyed was from 50 to 62%. At the same time, the body tension was from 59 to 75%. Mental and motor activity of people were carried out in an intermittent manner. At the same time, the tension of the organism changed smoothly. The students' body tension increased from 59 to 71%. In freedivers, the body tension progressively decreased from 65 to 36%. In basketball players, the body tension temporarily decreased from 75 to 53% and then recovered to 74%. In athletes, the body tension temporarily decreased from 64 to 53% and then recovered to 79%. ***Conclusion.*** Discreteness of mental and motor activity of people is provided by the continuity of the regulatory systems tension of the body.

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

Введение. Поведение человека рассматривают как непрерывный поток действий организма, и изменения поведения являются мерой ответа организма на внешние воздействия [5, 9]. С другой точки зре-

ния поведение является дискретным процессом достижения жизненно важных результатов, удовлетворяющих внутренние потребности организма [7]. Внешние проявления как умственного, так и двигательного поведения всегда сопровождаются изменениями внутренних процессов организма.

Если внешние процессы поведения можно разделить на отдельные этапы, то остается недостаточно изученным динамика внутренних изменений в организме при поведении. Происходит ли образование отдельных этапов внутренних изменений в организме, которые соответствую внешним этапам поведения? Или внутренние изменения функций организма всегда непрерывные и только плавно изменяются без образования отдельных этапов?

Цель исследования – изучение прерывных или непрерывных закономерностей организации поведения и роли изменений напряжения регуляторных систем организма при умственной и двигательной деятельности людей в достижении умственного и двигательного результата.

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

Материалы и методы исследования. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина и выполнен в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации [8].

Контингент обследуемых спортсменов. В исследовании участвовал 107 студентов и 41 опытных и начинающих спортсменов. Студенты обучались в Сеченовском университете г. Москвы и не имели особых ограничений в поведении и питании. Все спортсмены были практически здоровы и не имели врачебных предписаний к ограничению физических нагрузок и к задержкам дыхания (ЗД). Всем спортсменам давали указания не совершать физические нагрузки накануне и в день проведения исследования, не есть меньше чем за 3 часа до исследования и не пить напитки, содержащие тонизирующие вещества.

Были сформированы четыре группы обследуемых. Студенты в возрасте от 18 до 22 лет проходили обучение на кафедре нормальной физиологии и готовились к сдаче экзамена. Наиболее подготовленная группа спортсменов состояла из 12 фридайверов, которые имели спортивные разряды от кандидата в мастера спорта до мастера спорта международной категории. Длительность их регулярных тренировок была от 2 до 7 лет. Их возраст был 30±1,7 лет, рост – 174±2 см и масса тела – 71±3 кг. В группу спортсменов со средним уровнем подготовки вошли 15 баскетболистов, которые имели спортивные разряды от 2 взрослого разряда до мастера спорта. Длительность их регулярных тренировок была от 3 до 8 лет. Их возраст был 21±0,6 лет, рост – 190±2 см и масса тела – 89±2 кг. Группа из наименее подготовленных спортсменов состояла их 14 физкультурников, регулярно посещающие физкультурные занятия. Их возраст был 20±0,5 лет, рост – 168±2 см и масса тела – 70±5 кг.

Дизайн исследования. Сначала исследовали исходные психические и физиологические процессы студентов и спортсменов, которые могли повлиять на результат их учебной и спортивной деятельности. Психофизиологические параметры обследуемых определяли с помощью тестов, которые базировались на теории психологического тестирования людей, и которые были успешно применены в наших предыдущих исследованиях [1].

Мотивацию к достижению результата умственной деятельности у студентов и двигательной деятельности у спортсменов определяли с помощью 22 вопросов. Вопросы для студентов и спортсменов были скорректированы с учетом их деятельности. Утвердительные ответы обследуемых на половину вопросов и отрицательные ответы на другую половину вопросов свидетельствовали о наличии мотивации. Величину мотивации измеряли в баллах от 0 до 22.

Эмоциональное напряжение студентов и спортсменов оценивали с помощью вопросника, включающего 4 раздела оценки эмоционального состояния: 1) спокойствие или беспокойство, 2) бодрость или усталость, 3) приподнятость или подавленность настроения, 4) уверенность или беспомощность. Каждый раздел включал 10 утверждений, имеющих балльную оценку от 1 до 10. Обследуемым было необходимо выбрать одно из утверждений в каждом разделе вопросника, которое наиболее полно соответствовало его эмоциональному состоянию в момент ответа. Полученные баллы за каждый раздел вопросника суммировали. Величину эмоционального напряжения измеряли в баллах от 4 до 40.

Объем накопленных студентами знаний определяли по письменным ответам студентов на 4 вопроса по нормальной физиологии одного из 10 вариантов произвольно выбранного студентом. Количество вопросов по разным темам физиологии было одинаковым в каждом варианте. Ответ на каждый вопрос оценивал преподаватель по пятибалльной шкале. Баллы, полученные за ответы на 4 вопроса, суммировали. Объем знаний студентов измеряли в баллах от 0 до 20.

Кроме психических процессов на результат двигательной деятельности спортсменов должен был влиять уровень их тренированности. Гипоксическую устойчивость спортсменов оценивали по длительности ЗД в секундах перед началом физической работы. Спортсмены в положении сидя делали два-три углубленных вдоха, затем совершали субмаксимальный вдох и задерживали дыхание на максимально возможную длительность. Желание как можно дольше задержать дыхание исследователи поддерживали

созданием соревновательного духа достижения максимального результата по сравнению с товарищами в группе и спортсменами других групп.

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

У студентов основной этап исследования проводили на компьютере. Тестирование знаний студентов по нормальной физиологии состояло из одного из нескольких вариантов тестов, включающем 20 вопросов. Деятельность каждого студента заключалась в выборе на экране компьютера правильного ответа из 5 предложенных ответов на поставленный вопрос, и занесении номера выбранного ответа в протокол. Предъявление каждого вопроса продолжалось до 1 мин. После ответа на каждый вопрос на экране компьютера возникала надпись о правильном или неправильном ответе и о суммарном количестве правильных и неправильных ответов на все предыдущие вопросы. Это предоставляло возможность студенту оценивать как промежуточные результаты, так и конечный результат тестирования. Нажатием надписи «далее» студент переходил к следующему вопросу. Если студент не успевал за 1 мин выбрать ответ, то ответ засчитывался как неправильный и на экране компьютера возникал следующий вопрос.

У спортсменов основной этап исследования проводили после 30 минутного отдыха после измерения исходной физической выносливости. Спортсмены повторно выполняли физическую нагрузку на велоэргометре с тем же сопротивлением и скоростью. Работу на велоэргометре испытуемые проводили на фоне прерывных ЗД. Начало и окончание каждой ЗД происходили по команде исследователей. Длительность прерывных ЗД увеличивали. Первая ЗД длилась 20 с, последующие – 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 с. Между ЗД испытуемые быстро делали 2-3 вдоха в течение 3-5 с. Сочетание физической нагрузки с прерывными ЗД было аналогом одного из видов тренировок фридайверов. Спортсмены вращали педали велоэргометра на фоне прерывных ЗД до предела физиологической возможности задерживать дыхание или вращать педали велоэргометра.

В ходе исследования у обследуемых регистрировали *электрокардиограмму* (ЭКГ) во II стандартном отведении. До начала основного исследования ЭКГ записывали в течение 3 мин. Затем ЭКГ регистрировали в период умственной или двигательной деятельности.

После окончания умственной или двигательной деятельности обследуемые оценивали по пятибалльной шкале обстановочную информацию, способствующую или препятствующую умственной или физической работе. Студенты учитывали удобство работы за компьютером, простоту подачи вопросов и ответов на них, отсутствие посторонних раздражений в экспериментальной комнате. Спортсмены учитывали удобство работы на велоэргометре, команды инструктора о начале и окончании каждой очередной ЗД, отсутствие посторонних раздражений в экспериментальной комнате. Обстановочную информацию, способствующую достижению результата, измеряли в баллах от 1 до 5.

Затем студенты оценивали в баллах от 1 до 5 вклад мотивации, накопленных знаний, эмоций и обстановочной информации в движущую силу умственной деятельности. Спортсмены оценивали в баллах от 1 до 5 вклад мотивации, эмоций, обстановочной информации, гипоксической устойчивости и физической выносливости в движущую силу двигательной деятельности. Оценка обстановочной информации и движущей силы поведения была возможна только после окончания умственной или двигательной деятельности.

На основе сделанной оценки были вычислены поправочные коэффициенты для пересчета разных единиц измерения величин компонентов движущей силы умственной или двигательной деятельности в одинаковые единицы – проценты от 100% движущей силы поведения обследуемых, необходимой для достижения максимального результата поведения. Движущую силу поведения каждого обследуемого вычисляли суммированием величин этих компонентов в процентах.

Результат умственной работы каждого студента оценивали по количеству правильных ответов в % от 20 вопросов теста.

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

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

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

В ходе исследования у каждого обследуемого регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во втором стандартном отведении в состоянии покоя в течение 3 мин и непрерывно входе учебной деятельности у студентов и двигательной деятельности на фоне прерывных ЗД у спортсменов. После окончания исследования по длительности интервалов между соседними *R* зубцами на ЭКГ вычисляли среднеквадратичное отклонение длительности сердечных циклов (*SDNN*) с помощью компьютерной программы «Нейрософт». *SDNN* вычисляли в покое, при ответе на каждый вопрос студентами и при каждой ЗД при работе на велоэргометре спортсменами.

Известно, что значения *SDNN* характеризуют меру разброса длительности сердечных циклов. Величина *SDNN* отражает весь спектр циклических компонентов, ответственных за вариабельность сердечного ритма. Величина *SDNN* прямо зависит от тонуса парасимпатической нервной системы и обратно – от тонуса симпатической нервной системы, и по величине *SDNN* оценивают вагосимпатический баланс в организме человека [6]. Этот и другие параметры вариабельности сердечного ритма эффективны при оценке функциональных возможностей спортсменов не только в ходе спортивной деятельности, но и в предстартовом состоянии, и в период восстановления после соревнования [4]. Европейское общество кардиологов считает, что у здоровых людей в состоянии покоя величина *SDNN* равна 140±40 мс [6]. Уменьшение величины *SDNN* отражает степень напряжении регуляторных систем организма за счет активации симпатоадреналовой системы при физической работе и эмоциональном стрессе [6].

Напряжение организма до и во время учебной деятельности студентов и двигательной деятельности спортсменов вычисляли по величине уменьшения *SDNN* в процентах от принятой обществом кардиологов величины *SDNN* в покое. В наших исследованиях была установлена эффективность такого способа измерения напряжения регуляторных систем организма при умственной деятельности студентов [1] и физической деятельности спортсменов [3].

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

Результаты их обсуждение. Величина движущей силы учебной деятельности студентов была 52,6±1,0%. В исходном состоянии студентов величина напряжения регуляции их функций была 58,6±1,2%.

Продолжительность умственной деятельности студентов при тестировании их знаний была 5 мин 15 с ±12 с. При умственной деятельности с 1-го по 5-й вопросы напряжение организма было 67,8±1,2%, с 6-го по 10-й вопросы – 69,4±1,3%, с 11-го по 15-й вопросы – 70,6±1,2% и с 16-го по 20-й вопросы – 70,7±1,1%. Напряжение регуляции функций организма было статистически значимо больше на всех этапах умственной деятельности студентов, чем до начала тестирования при p=0,000001.

Рис. 1. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе тестирования знаний студентов по 20 вопросам (В)

Примечание: *** – статистически значимое отличие напряжения у студентов до начала и в ходе мыслительного процесса при ответе на все 20 вопросов при $p < 0{,}001$. ××× – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и результатом тестирования знаний студентов при $p < 0{,}001$

Величина результата умственной деятельности при тестировании знаний студентов была 62,4±2,7%. Величина результата умственной деятельности была статистически значимо больше, чем величина движущей силы учебной деятельности студентов при p=0,0000156 (рис. 1).

Величина движущей силы двигательной деятельности у фридайверов была 62,4±2,2%. До физической нагрузки величина напряжения регуляции функций организма у фридайверов была 64,8±4,2%.

Продолжительность двигательной деятельности фридайверов была 2 мин 51 с ±26 с. При вращении педалей велоэргометра на фоне прерывных ЗД на 1-й ЗД напряжение организма было 64,3±6,4%, на 2-й ЗД – 58,1±7,8%, на 3-й ЗД – 42,3±11,2% и в ходе 4-й, 5-й, 6-й и 7-й ЗД – 35,9±11,5%. Напряжения регуляции функций организма уменьшалась. В конце физической работы напряжение было статистически значимо меньше, чем до нагрузки, при p=0,00007.

Величина результата двигательной деятельности при прерывных ЗД у фридайверов была 52,5±6,4%. Величина результата двигательной деятельности была статистически значимо меньше, чем величина движущей силы двигательной деятельности у фридайверов при p=0,04 (рис. 2).

Рис. 2. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе физической нагрузки на фоне прерывных *задержек дыхания* (ЗД) у фридайверов

Примечание: *** – статистически значимое отличие напряжения у фридайверов до начала и в конце физической нагрузки при p <0,001. × – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и результатом двигательной деятельности фридайверов при p <0,05

Величина движущей силы двигательной деятельности у баскетболистов была 59,6±2,3%. До физической нагрузки величина напряжения регуляции функций организма у баскетболистов была 74,7±3,8%.

Продолжительность двигательной деятельности баскетболистов была 1 мин 28 с ±9 с. При вращении педалей велоэргометра на фоне прерывных ЗД на 1-й ЗД напряжение организма было 59,1±6,1%, на 2-й ЗД – 53,4±6,4%, на 3-й ЗД – 63,3±3,8% и в ходе 4-й и 5-й ЗД – 73,7±4,8%. В начале двигательной деятельности напряжение уменьшалось. На 2-й ЗД напряжение было статистически значимо меньше, чем до нагрузки, при p=0,01. В конце двигательной деятельности напряжение увеличивалось до исходного уровня. Величина результата двигательной деятельности при прерывных ЗД у баскетболистов была 31,3±3,3%. Величина результата двигательной деятельности была статистически значимо меньше, чем величина движущей силы двигательной деятельности у баскетболистов при p=0,000001 (рис. 3).

Рис. 3. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе физической нагрузки на фоне прерывных *задержек дыхания* (ЗД) у баскетболистов

Примечание: * – статистически значимое отличие напряжения у баскетболистов до начала физической нагрузки и на 2-й ЗД при p <0,05. ××× – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и результатом двигательной деятельности баскетболистов при p<0,001

Величина движущей силы двигательной деятельности у физкультурников была 50,0±2,9%. До физической нагрузки величина напряжения регуляции функций организма у физкультурников была 63,9±11,0%.Продолжительность двигательной деятельности физкультурников была 54 с ±6 с. При вращении педалей велоэргометра на фоне прерывных ЗД на 1-й ЗД напряжение организма было 52,7±9,8%,

на 2-й ЗД – 62,2±8,8% и в ходе 3-й и 4-й ЗД – 78,9±4,2%. В начале двигательной деятельности была тенденция к уменьшению напряжение организма. Но потом напряжение увеличивалось до исходного уровня, и к окончанию двигательной деятельности напряжение было статистически значимо больше исходного уровня при p=0,007.

Величина результата двигательной деятельности при прерывных ЗД у физкультурников была 20,3±2,1%. Величина результата двигательной деятельности была статистически значимо меньше, чем величина движущей силы двигательной деятельности у физкультурников при p=0,000001 (рис. 4).

Рис. 4. Напряжение регуляции функций организма (%) до начала и в ходе физической нагрузки на фоне прерывных *задержек дыхания* (ЗД) у физкультурников

Примечание: * – статистически значимое отличие напряжения у физкультурников до начала и в конце физической нагрузки при p<0,05. ××× – статистически значимое отличие между движущей силой поведения и результатом двигательной деятельности физкультурников при p<0,001

Заключение. До начала умственной или двигательной деятельности в центральной нервной системе обследуемых формировалась движущая сила поведения, предопределяющая будущий результат поведения. В мозге студентов происходил афферентный синтез мотивации, знаний, эмоций и обстановочной информации. В мозге спортсменов происходила интеграция мотивации, эмоций и обстановочной информации. Кроме внутримозговых процессов, движущая сила поведения каждого спортсмена зависела от физической выносливости и гипоксической устойчивости организма, приобретенных в ходе предшествовавшего исследованию тренировочного процесса. Величина движущей силы поведения у всех групп обследованных была от 50 до 62% максимально возможной величины.

В предстартовом состоянии напряжение регуляторных систем организма у всех групп обследованных было от 59 до 75%. Величина напряжение организма и движущей силы поведения были достаточными для выполнения как умственной, так и двигательной деятельности.

Поведение обследованных было прерывным процессом, состоящим из достижения промежуточных умственных и двигательных результатов. Умственная деятельность студентов осуществлялась прерывным способом при ответе на каждый следующий из 20 тестовых вопросов. Студенты оценивали правильность каждого ответа отдельно от предыдущих и последующих действий. Двигательная деятельность спортсменов состояла из регулярного вращения педалей велоэргометра на фоне прерывных ЗД. Спортсмены оценивали свои физиологические возможности продолжать физическую работу после каждой очередной ЗД. Напряжение регуляторных систем организма при умственной или двигательной деятельности было непрерывным процессом с плавной динамикой величины этого напряжения. При тестировании знаний студентов напряжение организма не изменялось и поддерживалось на уровне выше предстартовой величины.

У фридайверов напряжение регуляторных систем организма прогрессивно уменьшалось за счет выработанного в процессе регулярных тренировок «рефлекса ныряльщика». Увеличение тонуса парасимпатической нервной системы обеспечивало сохранение функций мозга и сердца у фридайвера в условиях вентиляционной и двигательной гипоксии [2]. В начале физической нагрузки на фоне прерывных ЗД у баскетболистов и физкультурников напряжение организма временно уменьшалось за счет врожденного «гипоксического вагального рефлекса» [2]. Рефлекс был обусловлен увеличением тонуса симпатической нервной системы, который вызывал депрессорный рефлекс. Нарастающая гипоксия в начале двигательной деятельности также приводила к кратковременному увеличению парасимпатических влияний на сердечный ритм. Но к окончанию двигательной деятельности напряжение организма увеличивалось и даже становилось больше исходной величины за счет нарастающего тонуса симпатической нервной системы [4]. У физкультурников напряжение организма увеличилось в конце физической нагрузки. Достижение результата двигательной деятельности у физкультурников происходило при увеличении тонуса симпатической нервной системы, что характерно для недостаточно тренированных людей при двигательной нагрузке [4].

Таким образом, умственное и двигательное поведение обследованных было прерывным процессом достижения промежуточных результатов, которые объединялись в поведенческий континуум с конечным результатом целенаправленной деятельности. Внутренние процессы организма, обеспечивающие умственное и двигательное поведение, были непрерывны с плавной динамикой напряжения регуляторных систем организма. Дискретность поведения человека обеспечивалась непрерывностью процессов внутренней среды организма.

Литература

1. Вагин Ю.Е. Психофизиологические процессы, обеспечивающие достижение результата поведения студентов при тестировании знаний // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. Электронное издание. 2021. №4. Публикация 3-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/3-2.pdf (дата обращения: 07.07.2021). DOI: 10.24412/2075- 4094-2021-4-3-2.

2. Вагин Ю.Е., Зеленкова И.Е., Фудин Н.А. Функциональные изменения спортсменов при увеличивающихся прерывных задержках дыхания в ходе физической нагрузки // Наука и спорт: современные тенденции. 2018. № 3(20). С. 6–11.

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

4. Гаврилова Е.А. Использование вариабельности ритма сердца в оценке успешности спортивной деятельности // Практическая медицина. 2015. № 3-1(88). С. 52–58.

5. Rao A.R. An oscillatory neural network model that demonstrates the benefits of multisensory leanings // Cognitive Neurodynamics. 2018. №5(12). С. 481–499. DOI: 10.1007/s11571-018-9489-x.

6. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use // Circulation. 1996. №87. P. 1043–1047.

7. Vagin Yu.E., Sudakov K.V. Oscillatory model of behavioral system quanta // Journal of Computer and Systems Sciences International. 2008. №6(47). P. 995–1004.

8. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for medical research involving human subjects // JAMA. 2013. №20(310). P. 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

9. Zimmermann M., O'Donohue W., Vechiu C. A primary care prevention system for behavioral health: the behavioral health annual wellness checkup // Journal of Clinical Psychology in Medical Settings. 2020. №2(27). P. 268–284. DOI: 10.1007/s10880-019-09658-8.

References

1. Vagin YuE. Psihofiziologicheskie processy obespechivajushhie dostizhenie rezul'tata povedenija studentov pri testirovanii znanij [Psychophysiological processes ensuring the achievement of students' behavioral results in knowledge testing]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoye izdaniye. 2021;20(4): 83-88. Russia. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-2.

2. Vagin YuE., Zelenkova IE., Fudin NA. Funktsional'nyye izmeneniya sportsmenov pri uvelichivayushchikhsya preryvnykh zaderzhkakh dykhaniya v khode fizicheskoy nagruzki [Functional alterations in athletes with increased interrupted breath-holdings during physical efforts]. Nauka i sport: sovremennyye tendentsii. 2018;20(3):6-11. Russia.

3. Vagin YuE., Fudin NA. Dinamika napryazheniya organizma u sportsmenov razlichnogo urovnya kvalifikatsii [Dynamics the body tension in sportsmen of various levels of qualification]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 July 07];4 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/3-2.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-2.

4. Gavrilova EA. Ispol'zovaniye variabel'nosti ritma serdtsa v otsenke uspeshnosti sportivnoy devatel'nosti [Using heart rate variability in the assessment of the success the activities in the sport]. Prakticheskaya meditsina. 2015;88(3-1):52-8. Russia.

5. Rao AR. An oscillatory neural network model that demonstrates the benefits of multisensory leanings. Cognitive Neurodynamics. 2018;5(12):481-99. DOI: 10.1007/s11571-018-9489-x.

6. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Circulation. 1996;(87):1043-7.

7. Vagin YuE, Sudakov KV. Oscillatory model of behavioral system quanta. Journal of Computer and Systems Sciences International. 2008;6(47):995-1004.

8. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;20(310):2191-4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

9. Zimmermann M, O'Donohue W, Vechiu C. A primary care prevention system for behavioral health: the behavioral health annual wellness checkup. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings. 2020;2(27):268-84. DOI: 10.1007/s10880-019-09658-8.

Библиографическая ссылка:
Вагин Ю.Е. Дискретность поведения и непрерывность напряжения организма при умственной и двигательной деятельности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-2. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-2.pdf (дата обращения: 13.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-2. EDN GTSPOZ*

Bibliographic reference:
Vagin YUE. Diskretnost' povedenija i nepreryvnost' naprjazhenija organizma pri umstvennoj i dvigatel'noj dejatel'nosti [Discrete behavior and continuity of the body tension during mental and sports activities]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 13];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-2.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-2. EDN GTSPOZ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-3 EDN BEBANT **

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В СОЧЕТАНИИ С ТРИПТОФАНОМ ПРИ СПОРТИВНОМ СТРЕССЕ

Н.А. ФУДИН[*], Б.Г. ВАЛЕНТИНОВ[**], А.Р. ТОКАРЕВ[***], Ф.С. ДАТИЕВА[****]

[*]*НИИ нормальной физиологии, ул. Балтийская, д. 8, г. Москва, 125315, Россия*
[**]*АНО НОЦ ФАРМА 2030, рабочий поселок Шаховская, деревня Судислово, д. 2б часть 2, помещение 2, Московская область, 143700, Россия*
[***]*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет, медицинский институт, научно-образовательный центр, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия*
[****]*Филиал ВНЦ РАН – Институт биомедицинских исследований, ул. Пушкинская, д.47, г. Владикавказ, 362025, Россия*

Аннотация. ***Введение***. В работе показаны медицинские диагностические и корригирующие возможности при спортивном стрессе, подчеркнута значимость *программно-аппаратных комплексов* в диагностике стресса и контроле эффективности реабилитационно-восстановительных мероприятий при нем. ***Цель исследования –*** изучить влияние *транскраниальной электростимуляции* в сочетании с приемом *триптофана* на стрессоустойчивость при спортивном стрессе. ***Материал и методы исследования***. Из 76 спортсменов, занимающихся пауэрлифтингом, сформированы 2 группы – основная (48 человек) и контрольная (28 человек). В основной группе проводилась *транскраниальная электростимуляция* в сочетании с пероральным приемом *триптофана*. В контрольной группе – только *транскраниальная электростимуляция*. ***Результаты и их обсуждение***. Определена корреляционная зависимость между результатами спортсменов и интегральными показателями функционального состояния организма пауэрлифтеров. У них наблюдалась прямая достоверная корреляционная связь между показателем индекса симпатической активности с результативностью и обратная достоверная корреляционная связь между показателем АР и результативностью. ***Заключение***. Определена значимость применения *программно-аппаратного комплекса* «Система интегрального мониторинга» – «Симона 111», в ранней диагностике спортивного стресса и стрессоустойчивости у спортсменов-пауэрлифтеров. Установлена значимость использования при спортивном стрессе *транскраниальной электростимуляции* в сочетании с пероральным приемом *триптофана.*

Ключевые слова: спортивный стресс, триптофан, транскраниальная электростимуляция, пауэрлифтинг, программно-аппаратные комплексы

TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION IN COMBINATION WITH TRYPTOPHAN FOR SPORTS STRESS

N.A. FUDIN[*], B.G. VALENTINOV[**], A.R. TOKAREV[***], F.S. DATIEVA[****]

[*]*Research Institute of Normal Physiology, Baltiyskaya str., 8, Moscow, 125315, Russia*
[**]*ANO REC PHARMA 2030, Shakhovskaya work settlement, Sudislovo village, 2b part 2, room 2, Moscow region, 143700, Russia*
[***]*Tula State University, Medical Institute, Scientific and Educational Center, Boldina str., 128, Tula, 300012, Russia*
[****]*Branch of VNC RAS – Institute of Biomedical Research, Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, 362025, Russia*

Abstract. ***Introduction.*** The paper shows medical diagnostic and corrective capabilities in sports stress, emphasizes the importance of software and hardware complexes in the diagnosis of stress and monitoring the effectiveness of rehabilitation and rehabilitation measures in it. ***The aim of the study*** was to study the effect of transcranial electrical stimulation in combination with tryptophan intake on stress resistance during sports stress. ***Material and methods of research***. Out of 76 athletes engaged in powerlifting, 2 groups were formed – the main (48 people) and control (28 people). In the main group, transcranial electrical stimulation was performed in combination with oral tryptophan administration. In the control group – only transcranial electrical stimulation. Results and their discussion. The correlation between the results of athletes and integral indicators of the functional state of the body of powerlifters is determined. They had a direct reliable correlation between the index of sympathetic activity and performance and an inverse reliable correlation between the AP index and performance**.** ***Conclusion***. The significance of the application of the hardware and software complex "Integrated Monitoring

System" - "Simone 111", in the early diagnosis of sports stress and stress resistance in powerlifters. The significance of the use of transcranial electrical stimulation in combination with oral tryptophan in sports stress has been established.

Keywords: sports stress, tryptophan, transcranial electrical stimulation, powerlifting, hardware and software complexes

Введение. Психоэмоциональный стресс у спортсменов достаточно хорошо изучен в плане диагностики и коррекции [14, 20, 22]. В диагностике особую значимость приобретают *программно-аппаратные комплексы*, позволяющие получать свыше 100 показателей функционирования систем организма при одном исследовании [1, 4, 11, 19]. В коррекции функциональных изменений у спортсменов важную роль играют немедикаментозные и сочетанные методы воздействия на физиологические системы – *транскраниальная электростимуляция* (ТЭС), рефлексотерапия, лазеротерапия, фитолазерофорез и др., основанные на многолетней системной оценке эффективности этих методов [8, 13, 15-18]. Эти способы постоянно совершенствуются, идет целенаправленный поиск оптимальных сочетаний корригирующих воздействий. Доказана эффективность использования *серотонина* в реабилитационно-восстановительных мероприятиях, осуществляется оценка спортивного стресса по динамике стрессоустойчивости [5, 6, 9, 10, 12].

Представляется целесообразным изучить возможность потенцирования ТЭС назначением предшественника *серотонина – триптофана*, который является активным метаболитом, участвует в секреции цитокинов, и в регуляции функций организма [3, 7, 21]. Сохранение индивидуального подхода к реабилитации и восстановлению спортсменов зависит, в частности, от вида спорта, которым занимаются исследуемые. Одним из таких мало изученных видов спорта является пауэрлифтинг, предъявляющий особые требования к функционированию сердечно-сосудистой системы [2].

Цель исследования – оценка влияния *транскраниальной электростимуляции* в сочетании с приемом *триптофана* на стрессоустойчивость при спортивном стрессе.

Материал и методы исследования. Обследовано 76 спортсменов (кандидатов в мастера спорта и мастеров спорта), занимающихся пауэрлифтингом, которые были разделены на *группу 1* (основную) – 48 человек, и *группу 2* (контрольную) – 28 человек. В *группе 1* проводилась восстановительно-реабилитационная терапия методом ТЭС в сочетании с пероральным приемом триптофана. В *группе 2* – осуществлялось моновоздействие ТЭС. Диагностика стресса и контроль эффективности осуществлялся по показателям гемодинамики, полученным при исследовании на программно-аппаратном комплексе «Система интегрального мониторинга» – «Симона 111» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03787 от 18 августа 2018 года) [15].

Наличие стресса определялось по интегральным показателям *функционального состояния организма* (ФСО): *индексу стрессоустойчивости* (ИСУ), *интегральному балансу* (ИБ), *кардиальному резерву* (КР), *адаптационному резерву* (АР), а также показателям, характеризующим вегетативный статус: *индекс симпатической активности* (ИСА) и *индекс напряжения Баевского* (ИНБ).

Кардиальный резерв (КР) отражает резервы работы сердца и его выносливость. При физических нагрузках он снижается для поддержания интегрального баланса на высоком уровне. (Норма – 5,0±1,0 у. е.)

Интегральный баланс (ИБ) при стрессе растёт, отражая увеличение уровня функционирования *сердечно-сосудистой системы* (ССС). Падение ИБ при физических нагрузках свидетельствует о трансформации стресса в дистресс, как следствия переутомления. (норма – 0±100%).

Адаптационный резерв (АР) – суммарный баланс ИБ и КР. Отражает устойчивость организма к различным нагрузкам. У спортсменов во время соревнований, на пике физической активности, значительно выше показателей в покое (норма – 500±100 у.е.).

Индекс симпатической активности (ИСА). Отражает степень напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы (норма – 50±20%).

Индекс напряжения Баевского (ИНБ) равный 60±30 у. е., отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации. ИНБ от 90 до 160 у. е. – соответствует состоянию организма, адаптированного к стрессу, а при ИНБ более 160 у. е. – соответствует состоянию организма в стрессовой ситуации, при перенапряжении адаптационных механизмов. ИСА и ИНБ дополняют друг друга и отражают текущее функциональное состояние вегетативной нервной системы.

Индекс стрессоустойчивости (ИСУ) в норме равен 8,0–12,0, он отражает баланс функционального состояния вегетативной нервной системы и сердечной-сосудистой системы, как способность организма бороться со стрессом без развития функциональных и структурных изменений.

Оценка психологического статуса осуществлялась по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (*HADS*), по опроснику САН, по индексу Хильдебрандта, а также тестированием по методике Спилбергера-Ханина.

ТЭС осуществлялась на аппарате «Трансаир 03» по методике, описанной в [5].

Триптофан назначался в виде капсул *Триптофан эвалар,* (содержащих *L-триптофан* – 250 мг, в сочетании с витамином B_5 – 2,5 мг и витамином B_6 – 1 мг) – по 2 капсулы 2 раза в сутки.

Результаты и их обсуждение. При анализе жалоб установлено, что снижение спортивных результатов наблюдалось у 91,7% обследуемых, повышенная раздражительность – у 94,5%, расстройство сна – у 77,8%, гипергидроз – у 62,4%. Эти результаты соответствуют сведениям, установленным для стрессовых расстройств.

Таблица 1

Зависимость результатов от показателей ФСО и вегетативного статуса пауэрлифтеров

Показатель	ИБ	КР	АР	ИСУ	ИСА	ИНБ
Спортсмены	*r*=- 0,37 *t*=1,62	*r*=- 0,04 *t*=0,13	*r*=- 0,48 *t*=2,30	*r*=- 0,28 *t*=1,14	*r*=0,43 *t*=2,05	*r*=0,30 *t*=1,25

В табл. 1 определена корреляционная зависимость между результатами спортсменов и интегральными показателями ФСО пауэрлифтеров. У них наблюдалась прямая достоверная корреляционная связь между показателем ИСА и результативностью и обратная достоверная корреляционная связь между показателем АР и результативностью. Также отмечается низкая недостоверная корреляционная связь между интегральными показателями и результатами соревнований, а также между ИБ, ИНБ, ИСУ, КР.

В табл. 2 приведены результаты расчета медианы, верхнего (*Q3*) и нижнего (*Q1*) квартилей интегральных показателей спортсменов.

Таблица 2

Интегральные показатели спортсменов перед соревнованиями *Me* (*Q*1; *Q*3)

Интегральный показатель	Результат	Норма
ИБ, %	97,6 (-34; 289)	-100–100
КР, отн. ед.	4,31 (3,77; 5,35)	4,00–6,00
АР, отн. ед.	478,3 (372; 589)	400–600
ИСУ, отн. ед.	9,0 (6,65; 12)	8,0–12,0
ИСА, отн. ед.	72,0 (57; 78)	30–70
ИНБ, отн. ед.	94,0 (65; 169)	40–90

Отмечается незначительное повышение *Me* ИСА и *Me* ИНБ, что позволяет определить корреляционная зависимость между результатами спортсменов и интегральными показателями ФСО пауэрлифтеров. У них наблюдалась прямая достоверная корреляционная связь между показателем ИСА и результативностью и обратная достоверная корреляционная связь между показателем АР и результативностью. Определение *Me* ИСУ, *Me* АР, *Me* ИБ и *Me* КР в пределах нормы свидетельствуют о наличии резервов ФСО перед проведением соревнований.

В результате изучения психологического статуса получены следующие данные (табл. 3):

Таблица 3

Оценка психологического статуса спортсменов в 1 (основной) группе и 2 (контрольной) группе после корригирующего воздействия

Показатели	***2 группа, n=28*** **ТЭС**	***1 группа, n=48*** **ТЭС+триптофан**	***p***
Индекс Хильдебрандта	5,14±0,36	7,84±1,73	<0,05
Личностная тревожность в баллах	32,11±0,57	20,82±0,24	<0,05
Реактивная тревожность в баллах	32,31±0,39	23,41±0,47	<0,05
Индекс САН в баллах	4,23±0,03	6,72±0,11	<0,05
HADS-A в баллах	8,18±1,45	5,31±0,12	<0,05
HADS-B в баллах	6,36±0,10	3,14±0,01	<0,05

После проведения ТЭС и *триптофана* в *1 группе* отмечено достоверное уменьшение количества регистрируемых субъективных симптомов – на 18,6±3,5% ($p<0,05$).

Антистрессовый эффект отмечен при изучении психологического статуса пауэрлифтеров. Физиче-

ская нагрузка спортсменов обеспечивает активное проникновение аминокислоты *триптофана* (предшественника *серотонина*) – через гематоэнцефалический барьер в мозг. При этом обеспечивается повышенная потребность работающих мышц в аминокислотах через увеличение концентрации жирных кислот в плазме крови (в плазме крови возрастает отношение между содержанием свободного *триптофана* и короткоцепочечных аминокислот). Метаболизм *триптофана* в *серотонин* осуществляется в нейронах ЦНС с повышением его концентрация в базальных ганглиях, гиппокампе и стволе мозга. Антагонисты *серотонина* – задерживают развитие утомления. Блокирование обратного захвата *серотонина* препятствует его повторному использованию в синаптической передаче, увеличивает время физической работоспособности спортсменов, уменьшает соотношение свободного *триптофана* к аминокислотам в плазме крови. Активация дофаминергической системы мозга при физической динамической работе тормозит синтез в нейронах мозга *серотонина* и снижает скорость развития «центрального утомления» при участии супраспинальных механизмов.

Совместное применение ТЭС и *триптофана* обеспечивает взаимопотенцирование и повышение стрессоустойчивости.

Заключение. В результате проведенного исследования установлена значимость применения *программно-аппаратного комплекса* «Система интегрального мониторинга» – «Симона 111», обеспечивающего раннюю диагностику стресса и стрессоустойчивости у спортсменов-пауэрлифтеров. Показана целесообразность использования в комплексе реабилитационно-восстановительных мероприятий при спортивном стрессе *транскраниальной электростимуляции* в сочетании с пероральным приемом *триптофана,* как синергично действующих факторов, обеспечивающих повышение стрессоустойчивости.

Литература

1. 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.

2. Дальский Д.Д., Зверев В.Д., Науменко Э.В., Несмеянов А.А., Орлов В.А., Таймазов В.А., Фудин Н.А., Хадарцев А.А. Физиологический пауэрлифтинг: Монография / Под ред. В.А. Таймазова, А.А. Хадарцева. Тула: ООО «Тульский полиграфист», 2013. 120 с.

3. Кудрявцева Т.А., Старикова Э.А., Воронкина И.В., Смирнов В.С. Влияние глутамил-триптофана на секрецию цитокинов, параметры ранозаживления и антиоксидантную систему in vitro и in vivo // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13. № 2-2 (22). С. 834–836.

4. Леонов Б.И., Григоренко В.В., Еськов В.М., Хадарцев А.А., Иляшенко Л.К. Автоматизация диагностики возрастных изменений параметров сердечно-сосудистой системы // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 48–51.

5. Малыгин А.В., Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Наумова Э.М., Валентинов Б.Г., Трусов С.В. Транскраниальная электростимуляция / Под ред. В.П. Лебедева. М.: Издательство «Индрик», 2021. 224 с.

6. Малютина Е.А., Токарев А.Р. Оценка спортивного стресса по динамике стрессоустойчивости. В книге: Медицинская физика, физиология и смежные дисциплины в академической и вузовской науке. Сборник тезисов конференции с международным участием, посвящённой 100-летию МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Москва, 2022. С. 264–267.

7. Мамутова Э.Н., Межлумян Н.Н., Сарчук Е.В., Гук М.Г. Влияние триптофана на организм. В сборнике: Молодой исследователь: вызовы и перспективы. Сборник статей по материалам CXVII международной научно-практической конференции. 2019. С. 97–101.

8. Москвин С.В., Хадарцев А.А. КВЧ-лазерная терапия. Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2016. 480 с.

9. Токарев А.Р., Антонов А.А., Хадарцев А.А. Способ диагностики стрессоустойчивости. Патент на изобретение №2742161. Заявка 2020116266 от 24.04.2020. Дата регистрации 02.02.2021. Опубликовано 02.02.2021 Бюл. №4.

10. Токарев А.Р., Малютина Е.А. Оценка влияния ночного отдыха на восстановление спортсменов-автогонщиков ретро-ралли в дни соревнований // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №5. Публикация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/3-5.pdf (дата обращения 11.10.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-3-5. EDN RXGDDN.

11. 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

12. Токарева С.В., Токарев А.Р. Возможности коррекции высших психических функций (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №4. Публикация 1-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-9.pdf (дата обращения 29.08.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-9. EDN KGKUGC

13. 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 ЛФК. 2019. Т. 96, № 1. С. 37–42. DOI: 10.17116/kurort20199601137

14. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Орлов В.А. Медико-биологические технологии в физической культуре и спорте. Москва: ООО Издательство «Спорт», 2018. 320 с.

15. Хадарцев А.А. Избранные технологии немедикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Н.А. Фудина. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с.

16. Хадарцев А.А. Не медикаментозные технологии (рефлексотерапия, гирудотерапия, фитотерапия, физиотерапия). Германия: Palmarium Academic Publishing, 2012. 512 с.

17. Хадарцев А.А., Еськов В.М, Системный анализ, управление и обработка информации в биологии и медицине. Ч. VI. Системный анализ и синтез в изучении явлений синергизма при управлении гомеостазом организма в условиях саногенеза и патогенеза: Монография / Под ред. В.М. Еськова, А.А. Хадарцева. Самара: ООО «Офорт», 2005. 153 с.

18. Хадарцев А.А., Купеев В.Г., Москвин С.В. Фитолазерофорез. М.-Тверь, 2016. 96 с.

19. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Ластовецкий А.Г., Хромушин В.А. Методологический взгляд на аналитические исследования по стрессоустойчивости в спорте высших достижений // Научный вестник Крыма. 2021. № 3(32). С. 101–102.

20. Хадарцев А.А., Фудин Н.А. Психоэмоциональный стресс в спорте. Физиологические основы и возможности коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 8-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf (дата обращения 30.09.2015). DOI: 10.12737/13378.

21. Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5. № 2. С. 143–149.

22. Khadartsev A.A., Zilov V.G., Eskov V.M., Ilyashenko L.K. New effect in physiology of human nervous muscle system // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019. Т. 167. № 4. С. 419–423.

References

1. Antonov AA, Tokarev AR. Sistemnyy apparatnyy monitoring s pomoshch'yu programmno-apparatnogo kompleksa pri stresse (kratkoe soobshchenie) [System hardware monitoring in stress with the hardware software unit (short report)]. Journal of New Medical Technologies. 2021;1:78-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-1-78-79. Russian.

2. Dal'skij DD, Zverev VD, Naumenko JeV, Nesmejanov AA, Orlov VA, Tajmazov VA, Fudin NA, Khadartsev AA. Fiziologicheskij paujerlifting: Monografija [Physiological powerlifting: Monograph]. Pod red. VA. Tajmazova, AA. Khadartseva. Tula: OOO «Tul'skij poligrafist»; 2013. Russian.

3. Kudrjavceva TA, Starikova JeA, Voronkina IV, Smirnov VS. Vlijanie glutamiltriptofana na sekreciju citokinov, parametry ranozazhivlenija i antioksidantnuju sistemu in vitro i in vivo [Influence of glutamyltryptophan on cytokine secretion, wound healing parameters and antioxidant system in vitro and in vivo]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2019;13(22):834-36. Russian.

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

5. Malygin AV, Khadartsev AA, Tokarev AR, Naumova JeM, Valentinov BG, Trusov SV. Transkranial'naja jelektrostimuljacija [Transcranial electrical stimulation]. Pod red. VP. Lebedeva. Moscow: Izdatel'stvo «Indrik»; 2021. Russian.

6. Maljutina EA, Tokarev AR. Ocenka sportivnogo stressa po dinamike stressoustojchivosti [Evaluation of sports stress by the dynamics of stress resistance]. V knige: Medicinskaja fizika, fiziologija i smezhnye discipliny v akademicheskoj i vuzovskoj nauke. Sbornik tezisov konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhjonnoj 100-letiju MGMSU im. AI. Evdokimova. Moscow; 2022. Russian.

7. Mamutova JeN, Mezhlumjan NN, Sarchuk EV, Guk MG. Vlijanie triptofana na organism [The effect of tryptophan on the body]. V sbornike: Molodoj issledovatel': vyzovy i perspektivy. Sbornik statej po materialam CXVII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 2019. Russian.

8. Moskvin SV, Khadartsev AA. KVCh-lazernaja terapija [EHF laser therapy]. Moscow-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2016. Russian.

9. Tokarev AR, Antonov AA, Khadartsev AA. Sposob diagnostiki stressoustojchivosti [A method for diagnosing stress resistance]. Patent na izobretenie №2742161. Zajavka 2020116266 ot 24.04.2020. Data registracii 02.02.2021. Opublikovano 02.02.2021 Bjul. №4. Russian.

10. Tokarev AR, Malyutina EA. Ocenka vlijanija nochnogo otdyha na vosstanovlenie sportsmenov-avtogonshhikov retro-ralli v dni sorevnovanij [Evaluation of the influence of night rest on the recovery of athletes retro-rally racers during competition days]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Oct 11];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-5/3-5.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-5-3-5. EDN RXGDDN

11. 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.
12. Tokareva SV, Tokarev AR. Vozmozhnosti korrekcii vysshih psihicheskih funkcij (kratkij obzor literatury) [Possibilities of correction of higher mental functions (brief review of literature)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Aug 29];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-4/1-9.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-4-1-9. EDN KGKUGC
13. Fudin NA, Khadartsev AA, Moskvin SV. Transkranial'naja jelektrostimuljacija i lazeroforez serotonina 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 LFK. 2019;96(1):37-42. DOI: 10.17116/kurort20199601137 Russian.
14. Fudin NA, Khadartsev AA, Orlov VA. Mediko-biologicheskie tehnologii v fizicheskoj kul'ture i sporte [Medical and biological technologies in physical culture and sports]. Moscow: OOO Izdatel'stvo «Sport»; 2018. Russian.
15. Khadartsev AA. Izbrannye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdeystviya v reabilitatsionno-vosstanovitel'noy i spor-tivnoy meditsine. Pod redaktsiey NA Fudina [Selected technologies of non-drug effects in rehabilitation and rehabilitation and sports medicine. Edited BY Fudin]. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.
16. Khadartsev AA. Ne medikamentoznye tehnologii (refleksoterapija, girudoterapija, fitoterapija, fizioterapija) [Non-medicinal technolo-gies (reflexology, hirudotherapy, phytotherapy, physiotherapy)]. Germanija: Palmarium Academic Publishing; 2012. Russian.
17. Khadartsev AA, Es'kov VM, Sistemnyj analiz, upravlenie i obrabotka informacii v biologii i medicine [System analysis, management and information processing in biology and medicine]. Ch. VI. Sistemnyj analiz i sintez v izuchenii javlenij sinergizma pri upravlenii gomeostazom organizma v uslovijah sanogeneza i patogeneza: Monografija. Pod red. VM. Es'kova, AA. Hadarceva. Samara: OOO «Ofort»; 2005. Russian.
18. Khadartsev AA, Kupeev VG, Moskvin SV. Fitolazeroforez [Phytolaserophoresis]. Moscow-Tver'; 2016. Russian.
19. Khadartsev AA, Tokarev AR, Lastoveckij AG, Hromushin VA. Metodologicheskij vzgljad na analiticheskie issledovanija po stressoustojchivosti v sporte vysshih dostizhenij [Methodological view on analytical studies on stress resistance in high-performance sports]. Nauchnyj vestnik Kryma. 2021;3(32). Russian.
20. Khadartsev AA, Fudin NA. Psikhoemotsional'nyy stress v sporte. Fiziologicheskie osnovy I vozmozhnosti korrektsii (obzor literatury) [Psycho-emotional stress in sport. Physiological basis and possibilities of correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. E-edition. 2015[cited 2015 Sep 30];3:[about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5256.pdf. DOI: 10.12737/13378.
21. Shejbak VM, Pavljukovec AJu. Triptofan: kljuchevoj metabolit gomeostaza i reguljator funkcij organizma [Tryptophan: a key metabolite of homeostasis and a regulator of body functions]. Gepatologija i gastrojenterologija. 2021;5(2):143-9. Russian.
22. Khadartsev AA, Zilov VG, Eskov VM, Ilyashenko LK. New effect in physiology of human nervous muscle system. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2019;167(4):419-23.

Библиографическая ссылка:
Фудин Н.А., Валентинов Б.Г., Токарев А.Р., Датиева Ф.С. Транскраниальная электростимуляция в сочетании с триптофаном при спортивном стрессе // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-3.pdf (дата обращения: 19.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-3. EDN BEBANT*
Bibliographic reference:
Fudin NA, Valentinov BG, Tokarev AR, Datieva FS. Transkranial'naja jelektrostimuljacija v sochetanii s triptofanom pri sportivnom stresse [Transcranial electrical stimulation in combination with tryptophan for sports stress]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-3.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-3. EDN BEBANT
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf
**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 612.821.1 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-4 EDN WJBVJL **

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И РЕЗУЛЬТАТОВ ПСИХОМЕТРИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, ЗАНИМАЮЩИХСЯ РАЗНЫМИ ВИДАМИ СПОРТА

Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, А.Х. МЕЛЬНИКОВ, Д.Ю. ПРОХОРОВ

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

Аннотация. ***Введение.*** Под *вариабельностью сердечного ритма* понимают циклические изменения длительности кардиоинтервалов, обработанных с использованием математического аппарата и записанных как в состоянии покоя, так и при отдельных, обычно, стандартных воздействиях. Несмотря на то, что в космической, спортивной и клинической медицине *вариабельность сердечного ритма* изучается уже почти 100 лет, в психофизиологических исследованиях этот метод стал применяться относительно недавно. ***Цель исследования*** – изучение взаимосвязи вегетативного статуса, определенного непосредственно перед тестированием, с результатами психофизиологических тестов. ***Материалы и методы исследования.*** *О*сенью 2019-2022 года было обследовано 73 студента 3 курса института педагогики, физической культуры, спорта и туризма (32 юноши и 41 девушка), занимавшихся разными видами спорта, более половины которых имели высокие спортивные разряды. *Вариабельность сердечного ритма* изучали в фоне и ортостазе, после чего студенты выполняли 7 психометрических тестов. ***Результаты и их обсуждение.*** Как в фоне, так и ортостазе у юношей был выше тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Среди 67 показателей психометрического тестирования достоверные гендерные различия выявлены только в одном из них – реакции на движущийся объект, которая была точнее у юношей. У девушек умеренная симпатикотония способствует сохранению устойчивости внимания в сложных тестах, однако может ухудшать точность движений при статической и динамической координациометрии. У юношей повышение тонуса парасимпатической нервной системы способствует неустойчивости результатов с феноменом «провала» внимания в сложных тестах, однако повышает критическую частоту слияния световых мельканий. Среди показателей спектрального анализа *вариабельности сердечного ритма* наибольшее число взаимосвязей было выявлено с относительной мощностью волн *LF* % у лиц обоего пола и волн *HF*% только у юношей. ***Заключение.*** Неинвазивный и доступный метод оценки *вариабельность сердечного ритма* может быть информативен в прогнозировании некоторых когнитивных функций у здоровых молодых людей со спортивным анамнезом.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, психометрическое тестирование, простая зрительно-моторная реакция, реакция на движущийся объект, критическая частота слияния мельканий, гендерные различия.

ASSOCIATION BETWEEN AUTONOMIC STATUS FEATURES AND PSYCHOMETRIC TESTING RESULTS IN YOUNG MEN HAVE ENGAGEDIN DIFFERENT SPORT ACTIVITIES

YU.L.VENEVTSEVA, A.CH. MELNIKOV, D.YU. PROKHOROV

Medical institute of Tula State University, Boldin Str., 128, Tula, 300012, Russia

Abstract. Heart rate variability (HRV) represents cyclic fluctuations in the cardiointerval duration processed using mathematical methods and recorded both at rest and under some standard influences. Despite HRV in space, sports and clinical medicine has been studied for almost 100 years, this method has been used in psychophysiological studies relatively recently. ***The aim*** of our study was to evaluate influence of the autonomic state assessed by HRV on some psychometric variables as simple and different complicated sensorimotor reaction times in young healthy participants. ***Materials and methods***. 41females and 32 males 3rd year sport science students were examined in fall 2019-2022. One half of participants were experienced athletes. Autonomic status was assessed using HRV in time and frequency domains. ***Results.*** Both in sitting and standing position males had greater parasympathetic drive. Among 67 parameters assessed in 7 psychometric tests, gender differences were received only in 1 – moving object reaction time which was better in males. In females moderate sympathetic predominance helps to keep attention in complicated tests whereas may impair movement accuracy in static and dynamic dexterity. Males having parasympathetic predominance demonstrated instability in reaction times in complex tests with phenomenon ‘failure of attention’ while had greater fusion flicker test frequency. Among correlation analysis in spectral domain of HRV relative power of LF% had most interrelationships to psychomet-

ric testing in both sexes and relative power of HF% - only in males. ***Conclusions.*** HRV may serve as noninvasive and available method for predicting some cognitive functions in healthy young people with sports history.

Key words: heart rate variability, psychometric testing, simple visual-motor reaction time, moving visual object, critical fusion frequency, gender differences.

В основе любого физического упражнения лежит системное взаимодействие сенсорных и моторных компонентов двигательных действий. Психофизиологическое тестирование позволяет изучить выраженность типологических особенностей свойств соматической нервной системы у представителей разных видов спорта, а также оценить сенсомоторную координацию [4, 5].

Вегетативная (автономная) нервная система (ВНС) обеспечивает как постоянство внутренней среды, так и приспособляемость к различным возмущающим стимулам, таким, как дыхание, физическая нагрузка, эмоциональный стресс, изменения гемодинамики и метаболизма [6]. О состоянии ВНС и функциональных резервов организма можно судить по *вариабельности сердечного ритма* (ВСР), что широко используется как в клинических, так и в спортивно-медицинских исследованиях [1, 2].

Цель исследования – изучение взаимосвязи вегетативного статуса, определенного непосредственно перед тестированием, с результатами психофизиологических тестов, поскольку работы по данной тематике пока немногочисленны [3].

Материалы и методы исследования. В Межкафедральной лаборатории мониторинга здоровья Медицинского института ТулГУ у 73 студентов, обучавшихся в Институте педагогики, физической культуры, спорта и туризма в течение 4-х последовательных лет (2019-2022 годы) в осеннем семестре при обучении на 3 курсе определяли вегетативный тонус и реактивность при 3-х минутной записи ЭКГ в положении сидя и стоя (ортотест) для расчета ВСР в области временного и спектрального анализа (ВНС-Ритм; Нейрософт, Иваново), сразу после чего проводилось психофизиологическое тестирование на аппаратно-программном комплексе «НС-ПсихоТест» (Нейрософт, Иваново).

Выполнялись следующие 7 тестов: простая *зрительно-моторная реакция* (ЗМР), сложная зрительно-моторная реакция – *реакция выбора* (РВ), помехоустойчивость (фланговая задача – зрительно-моторная реакция в условиях помехи), *реакция на движущийся объект* (РДО), *критическая частота слияния световых мельканий* (КЧСМ), а также статическая и динамическая (по профилю) координациометрия (треморометрия); всего оценивались 67 показателей. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами декларации Хельсинки.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета анализа *Excel* 11.0 и *SPSS* (*StatSoft Inc*., США) для *Windows*. Учитывались только достоверные ($p<0,05$) и высокодостоверные ($p<0,01$) различия по Стьюденту и взаимосвязи по П.Ф. Рокицкому (1973).

Результаты и их обсуждение. Студенты занимались разными видами спорта, а также посещали физкультурные занятия в рамках учебного процесса в объеме 4 часа в неделю. Более половины лиц обоего пола имели высокие спортивные разряды: 8 девушек (17,0%) и 6 юношей (18,8%) являлись мастерами спорта (в т.ч. 1 девушка и 1 юноша достигли уровня МСМК по велоспорту на треке), 36,6% девушек и 34,4% юношей имели квалификацию КМС/1 разряд.

По данным ВСР, наблюдались гендерные особенности вегетативного тонуса и реактивности, указывающие на относительную симпатикотонию у девушек. Так, у юношей была больше длительность сердечного цикла как в фоне ($p=0,0387$), так и в ортостазе ($p=0,0174$); а при одинаковой общей мощности спектра ТР в фоне была выше абсолютная мощность высокочастотных волн *HF* ($p=0,0463$), их относительная мощность (*HF*%; $p=0,00401$) и ниже – относительная мощность медленных вазомоторных волн *LF* ($p=0,0318$) и симпато-вагальный индекс *LF/HF* ($p=0,00401$). Те же тенденции отмечены в ортостазе (табл. 1).

При психометрическом тестировании достоверные различия были выявлены только в двух из 7 тестов: у юношей была лучше РДО ($p=0,00504$), как и ее устойчивость (СКО; $p=0,0276$). Это может быть обусловлено большей уравновешенностью нервных процессов при выполнении сложной сенсомоторной задачи с элементами предвидения.

Кроме того, КЧСМ при первом предъявлении у юношей была выше, чем у девушек (33,7±1,3 и 29,0±1,5 Гц; $p=0,0113$), что может указывать на большую «стартовую» лабильность нервных процессов (табл. 2).

Таблица 1

Показатели вариабельности сердечного ритма в фоне и ортостазе у юношей и девушек со спортивным анамнезом, *M±m*

Показатель	Юноши (*n*=31)		Девушки (*n*=42)	
	фон	ортостаз	фон	ортостаз
RRNN, мс	879,9±28,6	737,9±22,6	813,9±22,0*	613,5±13,8*
SDNN, мс	70,6±5,2	65,2±2,4	66,1±4,5	55,1±3,7
RMSSD, мс	57,4±5,9	37,6±5,7**	53,8±3,0	33,3±3,8**
*pNN*50, %	26,0±3,3	10,3±2,4**	28,4±3,8	7,6±1,8**
TP, мс^2	5624±628	6162±1051	5982±756	4844±531
VLF, мс^2	1539±155	2272±316	1981±262	1986±323
LF, мс^2	2118±276	2420±453	2724±418	2222±301
HF, мс^2	1986±352	1468±423	1276±212*	636±68*
LF/HF, мс^2	1,73±2,22	3,86±0,73	2,72±0,28**	5,17±0,58*
VLF, %	30,8±2,6	43,3±3,0**	34,4±2,1	40,8±2,7*
LF, %	38,1±2,5	38,7±2,3	44,1±2,0*	45,8±2,4*
HF, %	31,1±3,0	18,0±2,3**	21,6±1,9*	13,4±1,8*

Примечание: достоверность различий: * – при $p<0,05$; ** – при $p<0,01$; временной анализ: *SDNN – квадратный корень из разброса интервалов RR*; *RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN*; *pNN50 % – процент пар последовательных интервалов NN*, которые различаются более чем на 50 мс; спектральный анализ: TP – общая мощность спектра; абсолютная и относительная (%) мощность волн всех диапазонов: *HF – high frequency* – быстрые волны, *LF – low frequency* – медленные волны, *VLF – very low frequency* – очень медленные волны; *LF/HF* – симпато-вагальный баланс

Таблица 2

Показатели психометрического тестирования юношей и девушек, *M±m*

Показатели	Юноши (*n*=31)	Девушки (*n*=42)
Реакция в условиях помехи, мс	405,1±31,2	365,1±24,3
Коэффициент вариативности реакции в условиях помехи, %	40,8±5,6	33,5±4,6
Простая ЗМР, мс	268,3±22,6	280,4±22,3
Коэффициент вариативности ЗМР, %	23,8±4,7	25,9±4,1
Реакция выбора, мс	386,0±12,8	377,0±13,9
Коэффициент вариативности РВ, %	16,2±1,1	18,1±1,0
Реакция на движущийся объект, мс	75,2±6,8	119,6±15,0*
Коэффициент вариативности РДО, %	54,1±3,1	50,2±3,3
Критическая частота слияния мельканий, Гц	36,2±1,0	34,5±0,6
Коэффициент вариативности КЧСМ, %	16,3±2,5	21,9±3,0
Число касаний при статической треморометрии	4,6±1,1	6,6±1,4
Число касаний при динамической координациометрии	3,5±1,0	2,6±0,6

Примечание: Достоверность различий: ** – при $p<0,01$; ЗМР – простая зрительно-моторная реакция, РВ – сложная зрительно-моторная реакция – реакция выбора, РДО – реакция на движущийся объект, КЧСМ – критическая частота слияния световых мельканий

Корреляционный анализ выявил следующие взаимосвязи. У лиц обоего пола с увеличением длительности *RR*-интервала (т.е. при снижении ЧСС) возрастает время реагирования при 1 предъявлении в тесте реакции выбора (p<0,01) и на стимулы во второй половине теста «Помехоустойчивость», а у юношей еще хуже РДО (r=0,50; p<0,01) и выше ее вариабельность, однако меньше вариабельность ответов в тесте КЧСМ (r= -0,41; p<0,05).

Чем выше вариабельность сердечного ритма по величинам *RMSSD* и *pNN50*%, которые обычно связывают с повышением парасимпатического тонуса, тем выше лабильность нервных процессов в первой половине теста КЧСМ у юношей – при предъявлении стимулов на слияние мельканий (r=0,35; p<0,05), но хуже РДО при ее повышенной вариабельности (p<0,01), а у девушек – больше средняя величина реакции выбора (r= 0,37; p<0,05).

В области спектрального анализа больше всего взаимосвязей было выявлено с относительной мощностью спектра волн разных диапазонов, а не с их абсолютными величинами. Можно предположить, что это может быть связано с тем, что у спортсменов обычно регистрируются более высокие показатели общей *мощности спектра* (*TP*) относительно нетренированных лиц: только у 9,7% юношей и 16,7% девушек *TP* была ниже условной нормы 2000 мс^2.

Среди спектральных показателей у юношей наиболее информативной оказалась относительная мощность волн *LF*%: чем она выше (т.е. выше тонус симпатического отдела ВНС), тем ниже КЧСМ при предъявлении стимулов на слияние в начале теста и больше отклонение от цели в тесте РДО в начале исследования. Можно видеть, что на фоне снижения лабильности нервных процессов замедляется процесс врабатывания в реакции, моделирующей ситуацию предвидения. Чем выше абсолютная мощность волн *HF*, тем больше время реакции выбора при 3 предъявлении (r=0,43; p<0,05), т.е. снижается устойчивость внимания, но выше лабильность нервных процессов при 1 предъявлении в тесте КЧСМ (r=0,38; p<0,05).

Относительная мощность волн *HF*% также не способствует устойчивому вниманию, положительно коррелируя с замедлением реагирования в нескольких заданиях. Что наблюдалось при 2 предъявлении в тесте «Помехоустойчивость», в середине теста РДО, в котором она также положительно взаимосвязана с величиной СКО – нестабильностью выполнения всех попыток, а также при 3 и 7/10 предъявлений в реакции выбора. Однако этот показатель был положительно связан как с частотой КЧСМ, определяемой при 1 и 2 предъявлении на слияние, так и при 1 предъявлении на разделение; а также со средней частотой КЧСМ (r=0,43; p<0,05).

У девушек информативной оказалась также относительная мощность волн *VLF*%: чем она выше, тем выше разброс данных в тесте КЧСМ (r=0,35; p<0,05), в то время как относительная мощность волн LF%, наоборот, снижала вариабельность ответов в этом тесте (r=0,40; p<0,05), укорачивала время реакции на последний стимул ЗМР и реакцию выбора при 1 предъявлении, т.е. способствовала сохранению активированности. Как и у юношей, абсолютная мощность дыхательных волн *HF* была положительно связана с «провалом внимания» при 5/10 предъявлений в тесте «Реакция выбора», а также при 5 и 6/8 предъявлений в тесте «Помехоустойчивость».

«Тонкая моторика» (статическая и динамическая – по профилю – координациометрия) обнаружила связи с ВСР только у девушек. Так, с увеличением мощности вазомоторных волн *LF* наблюдается снижение точности движений: возрастает число касаний в обоих тестах: как общее число касаний при удержании щупа в отверстии (r=0,36), так и число касаний в секунду при движении по профилю (r=0,41).

Больше всего взаимосвязей спектральных показателей ВСР с данными психометрического тестирования у лиц обоего пола было выявлено с величиной относительной мощности *LF*% (по 9), в то время как с относительной мощностью волн *HF*% выявлено 8 взаимосвязей у юношей и всего 1 у девушек.

Увеличение в нашем исследовании времени реагирования у юношей в условиях помехи, начиная с 4 стимула (фланговая задача), может объясняться снижением способности удержания направленного внимания, связанного с повышением тонуса блуждающего нерва. У девушек, у которых активность симпатического отдела ВНС в фоне была выше, этот феномен был выражен в меньшей степени.

Наши результаты согласуются с полученными недавно данными [10] и не в полной мере подтверждают модель нейровисцеральной интеграции, предполагающей связь префронтальной коры и повышения активности вагуса с улучшением когнитивных функций (внимания и рабочей памяти) и укорочением времени выполнения заданий [9]. Вместе с тем, регрессионный анализ также не подтвердил положительного влияния высокочастотной вариабельности сердечного ритма на качество исполнительных функций [7].

Можно предположить, что в значительной степени выявленные особенности реагирования в анализируемых работах могут объясняться разным контингентом обследованных лиц.

Обнаруженные нами гендерные различия в ВСР подтверждаются и недавними исследованиями [11]. Дальнейшие исследования перспективны для изучения роли ВСР в психосоциальной составляющей адаптивных процессов у здоровых лиц, например, сложностей в контроле над эмоциями [8].

Заключение. Неинвазивный и доступный метод оценки ВСР может быть информативен в прогнозировании некоторых когнитивных функций у здоровых молодых людей со спортивным анамнезом.

У юношей наиболее информативными показателями ВСР оказались компоненты спектрального анализа – высокочастотные (дыхательные) волны *HF*, отражающие тонус парасимпатического отдела ВНС; для девушек – вазомоторные волны *LF*, в состав которых, как принято считать, входит как симпатический, так и вагусный компонент.

Показатель *RMSSD*, который связывают с активностью парасимпатического отдела ВНС, у юношей ухудшает время реакции в середине и конце теста «Помехоустойчивость», т.е. не способствует устойчивому вниманию. Снижение устойчивости внимания у студентов с высоким показателем *HF*% наблюдается при выполнении и других психомоторных тестов, требующих пролонгированной концентрации внимания на фоне принятия сложного решения (реакция на движущийся объект и реакция выбора).

У девушек только показатель *pNN50*% (область временного анализа) обнаружил положительные связи со снижением устойчивости внимания в конце теста «Помехоустойчивость».

Относительная мощность очень низкочастотных волн *VLF*% была связана с неустойчивостью лабильности ЦНС, определяемой по КЧСМ, только у девушек. Симпатическая активность (мощность волн *LF*%) у спортсменок способствовала сохранению устойчивого внимания при выполнении КЧСМ, простой ЗМР и хорошей стартовой реактивности в реакции выбора. Вместе с тем, высокая симпатическая активация у девушек ухудшает «тонкую моторику», увеличивая число касаний как при статической координациометрии, так и при движениях по профилю.

Литература

1. Башкатова Ю.В., Чемпалова Л.С., Трофимов В.Н., Аксенова Ю.А., Пономарева Н.И. Состояние вегетативной нервной системы в условиях нагрузки у женщин на Севере РФ // Вестник новых медицинских технологий. 2020. №2. С. 112–115. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16666.

2. Вагин Ю.Е., Фудин Н.А. Динамика напряжения организма у спортсменов различного уровня квалификации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. Публикация 3-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-3/3-3.pdf (дата обращения: 25.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094- 2021-3-3-3*

3. Игнатов Р.В., Прохоров П.Ю., Путилин Л.В., Грызлова К.С. Взаимосвязь показателей психометрического тестирования и вариабельности сердечного ритма у юных спортсменов, занимающихся акробатическим рок-н-роллом. Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Рудиковские чтения-2022» Москва, 21 апреля 2022 / под общей ред. Ю.В. Байковского. М.: РГУФКСМиТ, 2022. С. 159–163.

4. Ильин Е.П. Психомоторная организация человека. СПб., 2003. 384 с

5. Нехорошкова А.Н., Грибанов А.В., Депутат И.С. Сенсомоторные реакции в психофизиологических исследованиях // Вестник Северного (арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2015. №1. С. 38–48.

6. Draghici A.E., Taylor J.A. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans // J Physiol Anthropol. 2016. V. 28, №35(1). P. 22. DOI: 10.1186/s40101-016-0113-7.

7. Jennings J.R., Allen B., Gianaros P.J., Thayer J.F., Manuck S.B. Focusing neurovisceral integration: cognition, heart rate variability, and cerebral blood flow // Psychophysiology. 2015. №52(2). P. 214–224. DOI: 10.1111/psyp.12319.

8. Kwon E.S., Kittaneh A.A., Gerardo G.M., Koenig J., Thayer J.F., Williams D.P. Resting Heart Rate Variability, Perceived Emotion Regulation, and Low-Risk Drug Use in College-Aged Adults: Gender as a Moderator // Front Psychiatry. 2022. №13. P. 885217. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.885217.

9. Thayer J.F., Hansen A.L., Saus-Rose E., Johnsen B.H. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health // Ann Behav Med. 2009. №37(2). P. 141–153. DOI: 10.1007/s12160-009-9101-z.

10. Uraguchi M., Maulina V.V.R., Ohira H. Interoceptive accuracy correlates with precision of time perception in the millisecond range // Front Neurosci. 2022. №16. P. 993491. DOI: 10.3389/fnins.2022.993491.

11. Williams D.P., Joseph N., Gerardo G.M., Hill L.K., Koenig J., Thayer J.F. Gender Differences in Cardiac Chronotropic Control: Implications for Heart Rate Variability Research // Appl Psychophysiol Biofeedback. 2022. №47(1). P. 65–75. DOI: 10.1007/s10484-021-09528-w.

References

1. Bashkatova YuV, Chempalova LS, VN Trofimov, Aksenova YuA, Ponomareva NI. Sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy v usloviyakh nagruzki u zhenshchin na Severe RF [Autonomic nervous system status at physical activity of women living in the north territories of Russia]. Journal of New Medical Technologies. 2020;2:112-5. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16666. Russian.

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

3. Ignatov RV, Prokhorov PYu, Putilin LV, Gryzlova KS. Vzaimosvyaz' pokazatelej psihometricheskogo testirovaniya i variabel'nosti serdechnogo ritma u yunyh sportsmenov, zanimayushchihsya akrobaticheskim rok-n-rollom [Relationship between psychometric testing and heart rate variability in young acrobatic rock 'n' roll dancers]. Proceedings of the XVIII All-Russian conference with International participation 'Rudik Readings - 2022'. Moscow: RGUFKSMiT, 21 April 2022. P. 159-63. Russian.

4. Il'in EP. Psikhomotornaya organizatsiya cheloveka [Psychomotor Organization of Humans]. St. Petersburg, 2003. Russian.

5. Nekhoroshkova AN, Gribanov AV, Deputat IS. Sensomotornye reakcii v psihofiziologicheskih issledovaniyah [Sensomotor reactions in psychophysiological studies (review) / Vestnik of Norhern (Arctic) Federal University named after M.V.Lomonosov. Medico-biological sciences. 2015;1:38-48. Russian.

6. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. J Physiol Anthropol. 2016;35(1):22. DOI: 10.1186/s40101-016-0113-7.

7. Jennings JR, Allen B, Gianaros PJ, Thayer JF, Manuck SB. Focusing neurovisceral integration: cognition, heart rate variability, and cerebral blood flow. Psychophysiology. 2015;52(2):214-24. DOI: 10.1111/psyp.12319.

8. Kwon ES, Kittaneh AA, Gerardo GM, Koenig J, Thayer JF, Williams DP. Resting Heart Rate Variability, Perceived Emotion Regulation, and Low-Risk Drug Use in College-Aged Adults: Gender as a Moderator. Front Psychiatry. 2022;13:885217. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.885217.

9. Thayer JF, Hansen AL, Saus-Rose E, Johnsen BH. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. Ann Behav Med. 2009;37(2):141-53. DOI: 10.1007/s12160-009-9101-z.

10. Uraguchi M, Maulina VVR, Ohira H. Interoceptive accuracy correlates with precision of time perception in the millisecond range. Front Neurosci. 2022;16:993491. DOI: 10.3389/fnins.2022.993491.

11. Williams DP, Joseph N, Gerardo GM, Hill LK, Koenig J, Thayer JF. Gender Differences in Cardiac Chronotropic Control: Implications for Heart Rate Variability Research. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2022;47(1):65-75. DOI: 10.1007/s10484-021-09528-w.

Библиографическая ссылка:
Веневцева Ю.Л., Мельников А.Х., Прохоров Д.Ю. Взаимосвязь особенностей вегетативного статуса и результатов психометрии у лиц молодого возраста, занимающихся разными видами спорта // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-4. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-4.pdf (дата обращения: 20.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-4. EDN WJBVJL*

Bibliographic reference:
Venevtseva YUL, Melnikov ACh, Prokhorov DYu. Vzaimosvjaz' osobennostej vegetativnogo statusa i rezul'tatov psihometrii u lic molodogo vozrasta, zanimajushhihsja raznymi vidami sporta [Association between autonomic status features and psychometric testing results in young men have engagedin different sport activities]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 20];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-4.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-4. EDN WJBVJL

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 001.891.573: 578.834.1 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-5 EDN MGLZZC **

СРАВНЕНИЕ ОЖИДАЕМОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

И.А. ГРИШЕЧКИНА[*], А.А. ЛОБАНОВ[*], С.В. АНДРОНОВ[*], А.Д. ФЕСЮН[*], М.В. НИКИТИН[*,**], С.А. ПАВЛОВСКИЙ [**]

[*]*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Новый Арбат, д.32, г. Москва, 121099, Россия*

[**]*Санаторно-курортный комплекс «Вулан» - научно-клинический филиал федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации Приморский бульвар, д. 32, с. Архипо-Осиповка, г. Геленджик, Краснодарский край, 353485, Россия*

Аннотация. ***Цель исследования*** – оценить ожидаемую эффективность стратегий реабилитации пациентов с постковидным синдромом. ***Материалы и методы исследования.*** Исследование проводилось в период с августа 2021 года по март 2022 года. Приняло участие 113 пациентов, проходящих реабилитацию в связи с Постковидным синдромом (*U* 09.9) (30 мужчин и 83 женщин, 26,55% и 73,45% соответственно) Краснодарский край (*n*=34), Республика Бурятия (*n*=29), г. Москва (*n*=25), Омская область (*n*=25) средний возраст испытуемых составил 58,4 года, от 21 до 85 лет, [($Q_{1\text{-}3}$) 48; 70 лет]. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и оценке по шкале реабилитационной маршрутизации. Для создания логит-регрессионной модели использовался метод максимального правдоподобия. В качестве бинарной переменной использовалось значение, полученное при тестировании пациента по шкале Борга (наличие или отсутствие одышки через 6 месяцев после лечения или отказа от направления на реабилитацию). Достоверность различий считалась установленной при $p<0,05$. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ *Statistica for Windows, v.8.0* (*StatSoft Inc.,* США). Исследование поддержано Независимым Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России (протокол № 6 от 26.07.2021 г.). ***Результаты и их обсуждение.*** Построена прогностическая модель, позволяющая оценить ожидаемую эффективность реабилитационной программы, оцениваемую по исчезновению одышки (по шкале Борга). В качестве изучаемых переменных использованы реабилитационные стратегии II этапа реабилитации в учреждениях разных звеньев здравоохранения (поликлиника, терапевтический стационар, реабилитационный центр). Чувствительность метода логистической регрессии составила 91,3%, а специфичность – 55,0%. Общая точность изучаемой модели составила 84,2%. Наилучшая ожидаемая эффективность реабилитации выявлена в Федеральном реабилитационном центре, (β=-1,788685, p=0,009964604), несколько уступала ожидаемая эффективность реабилитации в терапевтическом стационаре (β=-0,08613838, p=0,9207579), наименьшая ожидаемая эффективность выявлена в поликлинических условиях (β=0,7436227, p=0,5403432). Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера-Лемешова ($p>0,05$). Результаты проверки работоспособности модели в «экзаменационной» выборке были следующими: специфичность – 54,54%, чувствительность – 91,3%, общая точность – 84,21%, что свидетельствует о устойчивости модели. ***Заключение.*** Наилучшая ожидаемая эффективность реабилитации выявлена в Федеральном реабилитационном центре, г. Москва (β=-1,788685, p=0,009964604), несколько уступала ожидаемая эффективность реабилитации в терапевтическом стационаре (β=-0,08613838, p=0,9207579), наименьшая ожидаемая эффективность реабилитации зарегистрирована в поликлинических условиях (β=0,7436227, p=0,5403432).

Ключевые слова: постковидный синдром, реабилитация, реабилитационная программы, стратегия лечения, одышка.

COMPARISON OF THE EXPECTED EFFICIENCY OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME IN THE CONDITIONS OF POLYCLINIC AND THERAPEUTIC HOSPITAL

I.A. GRISHECHKINA[*], A.A. LOBANOV[*], S.V. ANDRONOV[*], A.D. FESYUN[*], M.V. NIKITIN[*,**], S.A. PAVLOVSKYII[**]

[*]*Federal'noe gosudarstvennoe byudzhetnoe uchrezhdenie «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, ul. Novyj Arbat, d.32, g. Moscow, 121099, Russia*
[**]*Sanatorno-kurortnyj kompleks «Vulan» - nauchno-klinicheskij filial federal'nogo gosudarstvennogo byudzhetnogo uchrezhdeniya "Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr reabilitacii i kurortologii" Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, Primorskij bul'var, 32, g. Gelendzhik, s.Arhipo-Osipovka, Krasnodarskij kraj, 353485, Russia*

Abstract. ***The aim*** **–** to evaluate the expected effectiveness of post-COVID rehabilitation strategies used in a polyclinic and a therapeutic hospital. ***Material and methods.*** The study was conducted between August 2021 and March 2022. 113 patients undergoing rehabilitation due to Post-Covid Syndrome (U 09.9) (30 men and 83 women, 26.55% and 73.45% respectively) took part in the Krasnodar Territory (n=34), Republic of Buryatia (n=29), Moscow (n=25), Omsk region (n=25), the average age of the subjects was 58.4 years, from 21 to 85 years, [(Q_{1-3}) 48; 70 years]. The groups were comparable in terms of sex, age, degree of lung damage and scores on the rehabilitation routing scale. To create a logit regression model, the maximum likelihood method was used. As a binary variable, the value obtained when testing the patient on the Borg scale (presence or absence of dyspnea 6 months after treatment or refusal to refer to rehabilitation) was used. Significance of differences was considered established at $p<0.05$. Statistical processing was performed using the Statistica for Windows, v.8.0 software package (StatSoft Inc., USA). The study was supported by the Independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of the Rehabilitation of Kurortology of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 6 dated July 26, 2021). ***Results and discussion.*** a predictive model was built to evaluate the expected effectiveness of the rehabilitation program, assessed by the disappearance of dyspnea (according to the Borg scale). As the variables under study, rehabilitation strategies of the second stage of rehabilitation in institutions of various levels of health care (polyclinic, therapeutic hospital, rehabilitation center) were used. The sensitivity of the logistic regression method was 91.3%, and the specificity was 55.0%. The overall accuracy of the studied model was 84.2%. The best expected rehabilitation efficiency was found in the Federal Rehabilitation Center (β=-1.788685, p=0.009964604), slightly inferior to the expected rehabilitation efficiency in a therapeutic hospital (β=-0.08613838, p=0.9207579), the least expected efficiency was revealed in polyclinic conditions (β=0.7436227, p=0.5403432). To check the consistency of the model with the original data, the Hosmer–Lemeshov test of agreement ($p>0.05$) was used. The results of testing the performance of the model in the "examination" sample were as follows: specificity - 54.54%, sensitivity - 91.3%, overall accuracy - 84.21%, which indicates the stability of the model. ***Conclusion.*** the best expected effectiveness of rehabilitation was found in the Federal Rehabilitation Center, Moscow (β=-1.788685, p=0.009964604), slightly inferior to the expected effectiveness of rehabilitation in a therapeutic hospital (β=-0.08613838, p=0, 9207579), the lowest expected efficiency of rehabilitation was registered in polyclinic conditions (β=0.7436227, p=0.5403432).

Keywords: post-COVID syndrome, rehabilitation, rehabilitation programs, treatment strategies, dyspnea

Введение. На сегодняшний день пандемия новой *коронавирусной инфекции* (*COVID-19*) затронула более чем 523 миллиона человек и с 17 мая 2022 года стала причиной более чем 6 миллионов смертей [22]. Значительная часть пациентов, инфицированных *SARS-CoV-2*, не выздоравливают полностью и продолжают испытывать большое количество симптомов при отсутствии диагностируемой вирусной инфекции. Это состояние получило название постковидный синдром (анг.: *Long-COVID-19*) [8, 9, 19].

Распространённость постковидного синдрома широка [12, 14, 33]. Его проявления и характер течения наиболее изучены у пациентов, госпитализированных в острую фазу заболевания [25, 17, 32], но по данным последних когортных многоцентровых исследований, его проявления с похожей частотой регистрируется и в группе амбулаторных пациентов [14, 16]. Описанный спектр симптомов постковидного синдрома разнообразен, но можно выделить несколько ключевых симптомов, которые является основой для реабилитационных вмешательств. К ним относят усталость, одышку, кашель, мышечную слабость, когнитивные расстройства и стресс/беспокойство [14, 16, 20, 25], реализующиеся в нарушении функций подвижности, самообслуживания и самостоятельного функционирования [11, 25].

На основе проспективных и обсервационных когортных исследований создано большое число прогностических шкал, показывающих роль пола [25, 21, 27, 41, 32], возраста [17, 27], числа и характера сопутствующих заболеваний [21, 25, 27], исходных симптомов [27], характера течения острой фазы забо-

левания [25, 32], данные лабораторных и инструментальных исследований [25, 32] и прочего, в оценке реабилитационного потенциала и исходов патологического состояния.

Для восстановления утраченных функций пациентов с постковидным синдромом также было разработано множество стратегий реабилитации, преследующих определённые реабилитационные цели [11, 18, 26] или адаптированных для применения в период «ковидных ограничений» [17, 26, 28, 29]. В большинстве своём они строятся на привлечении к диагностическому и лечебному реабилитационному процессу мультидисциплинарный команды [7, 18, 32, 36, 42] или использовании телемедицинских технологий [15, 30, 29, 32].

Однако, практически важным является выбор наиболее эффективной программы реабилитации в отношении купирования ключевых симптомов постковидного синдром на основе математического анализа ожидаемой эффективности всех регламентированных соответствующими временными рекомендациями [5] «маршрутов движения» пациентов и позволяющие создать индивидуальный алгоритм ведения реабилитируемого в зависимости от его реабилитационного потенциала [26], а также использовать эти данные для как основу для расчётов клинической, экономической эффективности и разнообразных эффектов внедрения реабилитационных технологий в широкую клиническую практику. В качестве основного маркёра ожидаемой эффективности нами была выбрана одышка как наиболее распространённый и в наибольшей мере снижающий толерантность к физической нагрузке симптом, оказывающий выраженное влияние на качество жизни пациента.

Цель исследования – оценить ожидаемой эффективность стратегий реабилитации постковидного синдрома, использующихся в условиях поликлиники и терапевтического стационара.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в период с августа 2021 года по март 2022 года. Приняло участие 113 пациентов, проходящих реабилитацию после перенесенного *COVID-19* (30 мужчин и 83 женщин, 26,55% и 73,45% соответственно) Краснодарский край (n=34), Республика Бурятия (n=29), г. Москва (n=25), Омская область (n=25) средний возраст испытуемых составил 58,4 года, от 21 до 85 лет, [($Q_{1\text{-}3}$) 48; 70 лет].

В реабилитационном центре (Республика Бурятия) программа реабилитации включала методы традиционной восточной медицины (акупунктура, дыхание Цигун), *лечебную физическую культуру (*ЛФК), физиотерапию (магнито- или лазеротерапия на корни лёгких) [1-3]. Курс составлял 7-8 процедур.

При реабилитации в условиях санаторно-курортного комплекса (Краснодарский край) помимо климатотерапии, пациенты получали методы аппаратной физиотерапии (сухие углекислые ванны, галотерапию, магнитотерапию, ингаляции минеральной воды, массаж, ЛФК (терренкур) [1-3]. Курс составлял 10-15 процедур.

В Национальном медицинском исследовательском центре пациенты получали курс акватренировок, занятия с психологом, массаж спины; физиотерапию (спелео и гало камера; лазеротерапия на корни лёгких, магнитотерапия), лечебную гимнастику (групповая и по методике при заболеваниях лёгких). Курс составлял 7-8 процедур [36].

В двух региональных районных поликлиниках (Омская область) применяли ЛФК и дыхательную гимнастику, медикаментозную терапию [29].

Отбор пациентов осуществлялся путем ретроспективного анализа историй болезни пациентов, проходивших реабилитационное лечение в соответствующих Центрах или районных поликлиниках. Все опрошенные были старше 18 лет, перенесли подтверждённый методом ПЦР *SARS-COV-2* и имели показания или проходили лечение в реабилитационном центре в связи с постковидным синдромом (*U* 09.9) [5, 40]. Пациенты, давшие предварительное согласие, включались в исследование последовательно. Далее через 6 месяцев ±7 дней после окончания лечения или отказа от госпитализации проводился структурированный телефонный контакт с пациентами, подписавшими форму информационного согласия участника исследования. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени поражения лёгких и оценки по шкале реабилитационной маршрутизации.

Для создания логит-регрессионной модели использовался метод максимального правдоподобия [6]. В качестве бинарной переменной использовалось значение, полученное при тестировании пациента по шкале Борга (наличие или отсутствие одышки через 6 месяцев после лечения или отказа от направления на реабилитацию). Достоверность различий считалась установленной при p<0,05. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ *Statistica for Windows, v.8.0* (*StatSoft Inc.,* США).

Исследование поддержано Независимым Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ РК Минздрава России (протокол № 6 от 26.07.2021 г.).

Результаты и их обсуждение. Построена прогностическая модель, позволяющая оценить ожидаемую эффективность реабилитационной программы, оцениваемую по исчезновению одышки у пациентов (по шкале Борга). В качестве изучаемых переменных использованы реабилитационные стратегии для II этапа реабилитации при постковидном синдроме, в учреждениях различных звеньев здравоохранения (поликлиника, терапевтический стационар, реабилитационный центр), используемые в практическом здравоохранении в соответствии с временными методическими рекомендациями [5]. Чувствительность

метода логистической регрессии составила 91,3%, а специфичность – 55,0%. Общая точность изучаемой модели составила 84,2%.

Таблица 1

Коэффициенты модели логистической регрессии

Вычисляемый параметр	Константа	Без лечения	Региональный реабилитационный Центр	Федеральный реабилитационный Центр г. Москва	Региональный санаторий	Медикаментозное лечение – поликлиника
Коэффициент *β*	1,62506	0,7436	1,0546	-1,7887	0,9914	-0,0861
Стандартная ошибка	0,58642	1,21062	0,9397	0,68182	0,7396	0,8639
Уровень достоверности (*p-level*)	0,0066	0,5403	0,2643	0,00996	0,1829	0,9208

Примечание: оценка максимального правдоподобия (*MS-err. scaled to 1*) финальные параметры: Θ = 45,894202395; χ^2(5)=20,050; *p*=,00123. Достоверность различий считалась установленной при *p*<0,05

Наилучшая ожидаемая эффективность реабилитации выявлена в Федеральном реабилитационном центре, (*β*=-1,788685, *p*=0,009964604), несколько уступала ожидаемая эффективность реабилитации в терапевтическом стационаре (*β*=-0,08613838, *p*=0,9207579), наименьшая ожидаемая эффективность выявлена в поликлинических условиях (*β*=0,7436227, *p*=0,5403432) (табл. 1).

Для проверки согласованности модели с исходными данными применяли критерий согласия Хосмера – Лемешова. Для нашей модели достигнутый уровень значимости для этого критерия *p*>0,05, т.е. есть согласие модели и реальных данных (табл.1, Примечание).

Вычисленная площадь под *ROC*-кривой составила 0,84, что соответствует «очень хорошему» качеству, согласно шкале *AUC*.

Результаты проверки работоспособности модели в «экзаменационной» выборке были следующими: специфичность – 54,54 %, чувствительность – 91,3%, общая точность – 84,21%, что свидетельствует о устойчивости модели (табл. 2).

Таблица 2

Оценочные данные модели

	Прогнозируемое отсутствие одышки	Прогнозируемое наличие одышки	Параметры качества модели
Отсутствие одышки	12	10	54,54546
Наличие одышки	8	84	91,30434

Примечание: отношение шансов = 12,6, точность модели = 84,21%

Проведенное исследование показало, что наибольшая эффективность достигнута в условиях реабилитационного центра, что согласуется с литературными данными, где подчеркивается эффективность реабилитации в реабилитационном центре, так как в данных условиях легче обеспечить мультидисциплинарный подход к реабилитации [4, 30, 34, 35]. Эффективное применение исключительно медикаментозного лечения или обучения методам реабилитации (ЛФК и дыхательная гимнастика) врачом на амбулаторном приёме или самостоятельно пациентом, используя интернет-ресурсы, имеет меньшую эффективность и может быть использовано у лиц с меньшей выраженностью одышки [14, 16, 17, 21, 25, 27, 32, 41, 43].

На основании анализа литературы, в исследованиях групп пациентов, госпитализированных в связи с тяжёлым течением острой фазы *COVID-19* и лечившихся амбулаторно, при схожей частоте и выраженности симптомов были выявлены различия в механизмах возникновения одышки. Так, в группах амбулаторных пациентов как причина одышки, чаще имел место гипервентиляционный синдром [16] или комплекс эмоционально-обусловленных причин (регистрировался чаще у женщин) [27, 35, 40], что не-

смотря на влияние на качество жизни и увеличение количества симптомов, обуславливало более благоприятный прогноз и быструю коррекцию в ходе проведения реабилитационных мероприятий [30].

Пациенты, госпитализированные в круглосуточный стационар или отделения интенсивной терапии в связи с тяжёлым течением острой фазы *COVID-19*, помимо дыхательной недостаточности [32], как причины диспноэ, имели вклад других компонентов, связанных с сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы, неврологическими осложнениями и миопатиями, вызванные не только тяжестью течения заболевания, но и с длительным нахождением в лежачем положении [23, 24, 26, 31, 37]. Для этой категории пациентов в процессе реабилитации исследовалось и обосновывалась необходимость использования мультидисциплинарного подхода и элементов легочной реабилитации [13, 26, 38].

Учитывая, что программы респираторной реабилитации изначально разрабатывались для пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и бронхиальной астмой как дополнение к методам стандартной медикаментозной терапии с целью улучшения категорий жизнедеятельности и качества жизни пациентов, уменьшения одышки, повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения бронходилатационного ответа и сокращения числа и продолжительности госпитализаций, они актуальны для применения и при постковидном синдроме [4, 7, 42]. И на сегодняшний день использование 5 основных компонентов: обучение и изменение образа жизни больных, коррекция психолого-психиатрических нарушений, разные программы физических тренировок, методы физиотерапии и методы улучшения нутритивного статуса также эффективны и в реабилитации данного патологического состояния [4, 36, 42].

Заключение. Наилучшая ожидаемая эффективность реабилитации выявлена в Федеральном реабилитационном центре, г. Москва (β=-1,788685, p=0,009964604), несколько уступала ожидаемая эффективность реабилитации в терапевтическом стационаре (β=-0,08613838, p=0,9207579), наименьшая ожидаемая эффективность реабилитации зарегистрирована в поликлинических условиях (β=0,7436227, p=0,5403432).

Литература

1. Астахова К.А., Гущина Н.В., Турова Е.А., Кульчицкая Д.Б. Современные немедикаментозные методы лечения нейропатии вирусной этиологии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021. Т. 98, № 3-2. С. 43–44.

2. Вялков А.И., Бобровницкий И.П., Рахманин Ю.А., Разумов А.Н. Пути совершенствования организации здравоохранения в условиях растущих экологических вызовов безопасности жизни и здоровью населения // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2017. № 1. С. 24–41.

3. Герасименко М.Ю., Астахов П.В., Бадалов Н.Г., Крикорова С.А., Персиянова-Дуброва А.Л., Львова Н.В., Барашков Г.Н., Уянаева А.И., Тупицына Ю.Ю., Мухина А.А., Истомина И.С., Поберская В.А., Кирьянова В.В. Пелоидотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах. Клинические рекомендации // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018. Т. 17. № 1. С. 40–48.

4. Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., Кулешов А.В. Методические рекомендации проведение легочной реабилитации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) внебольничной двухсторонней пневмонией. Москва, 2020. 22 с.

5. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 от 31.07.2020. URL: https://xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

7. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID-19. Тула, 2021.

8. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Грачёв Р.В., Токарева С.В., Анализ смертности населения Тульской области от пневмонии в 2020-2021 г. г. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №1. Публикация 1-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/1-5.pdf (дата обращения: 18.02.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-5

9. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Грачев Р.В., Кельман Т.В. Региональный мониторинг смертности в ракурсе COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 77–81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81.

10. Чучалин А.Г. Легочная реабилитация. Серия монографий Российского респираторного общества. Москва: Атмосфера, 2018. 76 с.

11. Abramoff B.A., Dillingham T.R., Caldera M.D. Inpatient Rehabilitation Outcomes After Severe COVID-19 Infection A retrospective Cohort Study // Am J Phys Med Rehabil. 2021. Vol. 100 (12). P. 1009–1112.

12. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // Thorax. 2021. Vol. 76(4). P. 399–401.

13. Barker-Davies R.M., Sulloran O., Seneratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation // Br. J. Sports. Med. 2020. Vol. 54 (16). P. 949–959.

14. Bell M., Catalfamo C.J., Farland L.V., Ernst K.C., Jacobs E.T., Klimentidis Y.C. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT // Public Library of Science. ONE. 2021. Vol. 16 (8). P. e 0254347.

15. Bickton F.M., Chisati E., Rylance J., Morton B. An Improvised Pulmonary Telerehabilitation Program for Postacute COVID-19 Patients Would Be Feasible and Acceptable in a Low-Resource Setting // American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2021. Vol. 100 (3). P. 101–102.

16. Bouteleux B., Henrot P., Ernst R., Grassion L., Raherison-Semjen Ch., Beaufils F., Zysman M., Delorme M. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience // Respiratory Medicine. 2021. Vol. 189. P. 106648.

17. Capin J.J., Wilson M.P., Hare K., Vempati S., Little C.E., McGregor D., Castillo Mancilla J., Stevens Lapsley J.E., Jolley SE., Erlandson K.M. Prospective telehealth analysis of functional performance, frailty, quality of life, and mental health after COVID-19 hospitalization // BioMed Central. Geriatrics. 2022. Vol. 22. P. 251.

18. Cattadori G., Di Marco S., Baravelli M., Picozzi A., Ambrosio G. Exercise Training in Post-COVID-19 Patients: The Need for a Multifactorial Protocol for a Multifactorial Pathophysiology // Journal of Clinical Medicine. 2022. Vol. 11. P. 2228.

19. Cenko E., Badimon L., Bugiardni R. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Cardiovasc Res. 2021. Vol. 117(14). P. 2705–2729.

20. Chilazi M., Duffy E.Y., Thakkar A., Michos E.D. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021 // Curr Atheroscler Rep. 2021. Vol. 23 (7). P. 37.

21. Comelli A., Viero G., Bettini G., Nobili A., Tettamanti M., Galbussera A.A. COVID-19 Network. Patient-Reported Symptoms and Sequelae 12 Months After COVID-19 in Hospitalized Adults: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study // Frontiers in Medicine. 2022. Vol. 9. P. 834354.

22. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. URL: https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19

23. Delafontaine A., Ditcharlea S., Hussein T., Hoffschir M, Plantefève G., Michon D. Physiotherapy and COVID-19: A major public health role to short, medium and long terms in the patient's rehabilitation process. Kinésithérapie Revue. 2020. Vol. 20 (223). P. 11–18.

24. Demeco A., Marotta N., Barletta M. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection; a literature review // J. Int. Med. Res. 2020. Vol. 48 (8). P. 300060520948382.

25. Di Caudo C.G., Rivas G.M., Fernández-Rodríguez I., Gómez-Jurado G., Garrido M.R., Membrilla-Mesa M. Tratamiento rehabilitador de la infección por COVID: caracterización y seguimiento de pacientes hospitalizados en Granada, Espana // Rehabilitación (Madrid). 2021.

26. Frota A.X., Carvalho V.M., Santos S.C.C, da Silva S.P., da Silva S.G.M, de Souza N.S.M.F. Review Article: Functional capacity and rehabilitation strategies in Covid-19 patients: current knowledge and challenges // Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine. 2021. Vol. 54. P. e07892020

27. Fumagalli C., Zocchi Ch., Tassetti L., Silverii M.V., Amato C., Livi L. AOU Careggi COVID-19 Follow-up study Group. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study // European Journal of Internal Medicine. 2022. Vol. 97. P. 36–41.

28. Gareev I., Gallyametdinov A., Beylerli O., Valitov E., Alyshov A., Pavlov V. The opportunities and challenges of telemedicine during COVID-19 pandemic // Frontiers in Bioscience-Elite. 2021. Vol. 13(2). P. 291–298.

29. Gilmutdinova I.R., Kolyshenkov V.A., Lapickaya K.A., Trepova A.S., Vasileva V.A., Prosvirnin A.N., Marchenkova L.A., Terentev K.V., Yakovlev M.Y., Rachin A.P., Fesyun A.D., Reverchuk I.V. Telemedicine platform COVIDREHAB for remote rehabilitation of patients after COVID-19 // European Journal of Translational Myology. 2021. Vol. 31. (2). P. 9783.

30. Gloeck R., Buhr-Schinner H., Koczulla A., Schipmann R., Schultz K., Spielmanns M. DGP-Empfehlungen zur pneumologischen Rehabilitation bei COVID-19 // European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. Pneumologie. 2021. Vol. 57(2). P. 189–198.

31. Halpin S.J., Mclvor C., Whyatt G. Rehabilitation of patients with COVID-19 // Expert Rev Respir Med. 2020. Vol. 14(12). P. 1249–1256.

32. Hodgson C.L., Higgins A.M., Bailey M.J., Mather A.M., Beach L., Bellomo R., Bissett B., Boden I.J., Bradley S., Burrell A., Cooper D.J. The COVID-Recovery Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials

Group. The impact of COVID-19 critical illness on new disability, functional outcomes and return to work at 6 months: a prospective cohort study // Critical Care. 2021. Vol. 25. P. 382.

33. Huang C., Huang L., Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // Lancet. 2021. Vol. 397 (10270). P. 220–232.

34. Kołodziej M., Wyszy ´nska J., Bal-Boche ´nska M. COVID-19: A New Challenge for Pulmonary Rehabilitation? // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10. P. 3361.

35. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S., Taylor Sh., Rayner C., Husain L., Greenhalgh T. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services // BMC Health Services Research. 2020. Vol. 20. P. 1144.

36. Khadartsev A.A., Minenko I.A., Artamonov M.J., Shurygina I.P., Shakhmatova S.A., Shakhmatova S.A., Smekalkina L.V. COVID-19: potential for hemotherapy with ozone therapy of patients after acute circulatory disorders // Natural Volatiles and Essential Oils. 2021. T. 8, № 5. C. 11090–11099.

37. Lobanov A.A., Grishechkina I.A., Fesyun A.D., Rachin A.P., Yakovlev M.Yu. Investigation of the Effectiveness and Safety of a Rehabilitation Program for Patients with Long-COVID-19 Syndrome Using Aquatic Training // Vestnik vosstanovitel′noj mediciny. 2022. Vol. 21 (3). P. 45–57.

38. Lutchmansingh D.D., Knauert M.P., Antin-Ozerkis P.G. A clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: learning from the Past, looking to the Future // Chest. 2021. Vol. 159 (3). P. 949–958.

39. Maniscalco M., Fuschillo S., Ambrosino P., Martucci M., Papa A., Matera M.G., Cazzola M. Preexisting cardiorespiratory comorbidity does not preclude the success of multidisciplinary rehabilitation in post-COVID-19 patients // Respiratory Medicine. 2021. Vol. 174. P. 106470.

40. Montani D., Savale L., Noel N, Meyrignac O., Colle R., Gasnieret M. Post-acute COVID-19 syndrome // European Respiratory Review. 2022. Vol. 31. P. 210185.

41. Pela G., Goldoni M., Solinas E., Garalli Ch., Tagliaferri S., Ranzieri S. Sex-Related Differences in Long-COVID-19 Syndrome // Journal of Women's Health. 2022. Vol. 31 (5). P. 620–630.

42. Puchner B., Sananic S., Kirchmair R. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study // Eur. J Physical and Rehab. Medicine. 2021. Vol. 57 (2). P. 189–198.

43. Yomogida K., Zhu S., Rubino F., Figueroa W., Balanji W., Holman E. Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection Among Adults Aged ≥18 Years // Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021. Vol. 70 (37), P. 1274–1277.

References

1. Astahova KA, Gushhina NV, Turova EA, Kul'chickaja DB. Sovremennye nemedikamen-toznye metody lechenija nejropatii virusnoj jetiologii [Modern non-medicinal methods of treatment of neuropathy of viral etiology]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. 2021;98(3-2):43-4. Russian.

2. Vjalkov AI, Bobrovnickij IP, Rahmanin JuA, Razumov AN. Puti sovershenstvovanija organizacii zdravoohranenija v uslovijah rastushhih jekologicheskih vyzovov bezopasnosti zhizni i zdorov'ju naselenija [Ways to improve the organization of healthcare in conditions of growing environmental challenges to the safety of life and public health]. Russian Journal of Rehabilitation Medicine. 2017;1:24-41. Russian.

3. Gerasimenko MJu, Astahov PV, Badalov NG, Krikorova SA, Persijanova-Dubrova AL, L'vova NV, Barashkov GN, Ujanaeva AI, Tupicyna JuJ, Muhina AA, Istomina IS, Poberskaja VA, Kir'janova VV. Peloidoterapija v lechebno-reabilitacionnyh i profilakticheskih programmah [Peloidotherapy in medical rehabilitation and preventive programs. Clinical recommendations]. Klinicheskie rekomendacii. Fizioterapija, bal'neologija i reabilitacija. 2018;17(1):40-8. Russian.

4. Meshherjakova NN, Belevskij AS, Kuleshov AV. Metodicheskie rekomendacii provedenie legochnoj reabilitacii u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) vnebol'nichnoj dvuhstoronnej pnevmoniej [Methodological recommendations for pulmonary rehabilitation in patients with new coronavirus infection (COVID-19) community-acquired bilateral pneumonia]. Moscow; 2020. Russian.

5. Ministerstvo Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Medicinskaja reabilitacija pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary methodological recommendations. Medical rehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19)]. Versija 2 ot 31.07.2020. Russian. Available from: https://xn--80aesfpebagmfblc0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf

6. Rebrova OJu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica application software package]. Moscow: Media Sfera; 2002. Russian.

7. Hadarcev AA, Tokarev AR. Reabilitacija posle perenesennogo novogo infekcionnogo zabolevanija COVID-19 [Rehabilitation after a new infectious disease COVID-19]. Tula; 2021. Russian.

8. Hadarcev AA, Hromushin VA, Grachjov RV, Tokareva SV. Analiz smertnosti naselenija Tul'skoj oblasti ot pnevmonii v 2020-2021 g. g. [Analysis of mortality of the population of the Tula region from pneumonia in 2020-2021] Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2022 [cited 2022 Feb 18];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/1-5.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-5

9. Hadarcev AA, Hromushin VA, Grachev RV, Kel'man TV. Regional'nyj monitoring smertnosti v rakurse COVID-19 [Regional monitoring of mortality from the perspective of COVID-19]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2021;3:77-81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81. Russian.

10. Chuchalin AG. Legochnaja reabilitacija. Serija monografij Rossijskogo respiratornogo obshhestva [Pulmonary rehabilitation. A series of monographs of the Russian Respiratory Society]. Moscow: Atmosfera; 2018. Russian.

11. Abramoff BA, Dillingham TR, Caldera MD. Inpatient Rehabilitation Outcomes After Severe COVID-19 Infection A retrospective Cohort Study. Am J Phys Med Rehabil. 2021;100 (12):1009-12.

12. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2021;76(4):399-401.

13. Barker-Davies RM, Sulloran O, Seneratne KPP. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br. J. Sports. Med. 2020;54 (16):949-59.

14. Bell M, Catalfamo CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC. Post-acute se-quelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. Public Library of Science. ONE. 2021;16 (8):e 0254347.

15. Bickton FM, Chisati E, Rylance J, Morton B. An Improvised Pulmonary Telerehabilitation Pro-gram for Postacute COVID-19 Patients Would Be Feasible and Acceptable in a Low-Resource Setting. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. 2021;100 (3):101-2.

16. Bouteleux B, Henrot P, Ernst R, Grassion L, Raherison-Semjen Ch, Beaufils F, Zysman M, Delorme M. Respiratory rehabilitation for Covid-19 related persistent dyspnoea: A one-year experience. Respiratory Medicine. 2021;189:106648.

17. Capin JJ, Wilson MP, Hare K, Vempati S, Little CE, McGregor D, Castillo Mancilla J, Stevens Lapsley JE, Jolley SE, Erlandson KM. Prospective telehealth analysis of functional performance, frailty, quality of life, and mental health after COVID-19 hospitalization. BioMed Central. Geriatrics. 2022;22:251.

18. Cattadori G, Di Marco S, Baravelli M, Picozzi A, Ambrosio G. Exercise Training in Post-COVID-19 Patients: The Need for a Multifactorial Protocol for a Multifactorial Pathophysiology. Journal of Clinical Medicine. 2022;11:2228.

19. Cenko E, Badimon L, Bugiardni R. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Cardiovasc Res. 2021;117(14):2705-29.

20. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. Curr Atheroscler Rep. 2021;23 (7):37.

21. Comelli A, Viero G, Bettini G, Nobili A, Tettamanti M, Galbussera AA. COVID-19 Network. Patient-Reported Symptoms and Sequelae 12 Months After COVID-19 in Hospitalized Adults: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. Frontiers in Medicine. 2022;9:834354.

22. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. URL: https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19

23. Delafontaine A, Ditcharlea S, Hussein T, Hoffschir M, Plantefève G, Michon D. Physiotherapy and COVID-19: A major public health role to short, medium and long terms in the patient's rehabilitation process. Kinésithérapie Revue. 2020;20 (223):11-8.

24. Demeco A, Marotta N, Barletta M. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection; a literature review. J. Int. Med. Res. 2020;48 (8):300060520948382.

25. Di Caudo CG, Rivas GM, Fernández-Rodríguez I, Gómez-Jurado G, Garrido MR, Membrilla-Mesa M. Tratamiento rehabilitador de la infección por COVID: caracterización y seguimiento de pacientes hospitalizados en Granada, Espana. Rehabilitación (Madrid). 2021. Available from: https://doi.org/10.1016/j.rh.2021.09.001

26. Frota AX, Carvalho VM, Santos SCC, da Silva SP, da Silva SGM, de Souza NSMF. Review Article: Functional capacity and rehabilitation strategies in Covid-19 patients: current knowledge and challenges. Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine. 2021;54:e07892020

27. Fumagalli C, Zocchi Ch, Tassetti L, Silverii MV, Amato C, Livi L. AOU Careggi COVID-19 Follow-up study Group. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study. European Journal of Internal Medicine. 2022;97:36-41.

28. Gareev I, Gallyametdinov A, Beylerli O, Valitov E., Alyshov A., Pavlov V. The oppor-tunities and challenges of telemedicine during COVID-19 pandemic // Frontiers in Bioscience-Elite. 2021. Vol. 13(2). P. 291–298.

29. Gilmutdinova IR, Kolyshenkov VA, Lapickaya KA, Trepova AS, Vasileva VA, Prosvirnin AN, Marchenkova LA, Terentev KV, Yakovlev MY, Rachin AP, Fesyun AD, Reverchuk IV. Telemedicine platform COVIDREHAB for remote rehabilitation of patients after COVID-19. European Journal of Translational Myology. 2021;31. (2):9783.

30. Gloeck R, Buhr-Schinner H, Koczulla A, Schipmann R, Schultz K, Spielmanns M. DGP-Empfehlungen zur pneumologischen Rehabilitation bei COVID-19. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine. Pneumologie. 2021;57(2):189-98.

31. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G. Rehabilitation of patients with COVID-19. Expert Rev Respir Med. 2020;14(12):1249-56.

32. Hodgson CL. Higgins AM, Bailey MJ, Mather AM, Beach L, Bellomo R, Bissett B, Boden IJ, Bradley S, Burrell A, Cooper DJ. The COVID-Recovery Study Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. The impact of COVID-19 critical illness on new disability, functional outcomes and return to work at 6 months: a prospective cohort study, Critical Care. 2021:25:382.

33. Huang C, Huang L, Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397 (10270):220-32.

34. Kołodziej M, Wyszy ´nska J, Bal-Boche ´nska M. COVID-19: A New Challenge for Pulmonary Rehabilitation? J. Clin. Med. 2021;10:3361.

35. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor Sh, Rayner C, Husain L, Greenhalgh T. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. BMC Health Services Research. 2020;20:1144.

36. Khadartsev AA, Minenko IA, Artamonov MJ, Shurygina IP, Shakhmatova SA, Shakhmatova SA, Smekalkina LV. COVID-19: potential for hemotherapy with ozone therapy of patients after acute circulatory disorders. Natural Volatiles and Essential Oils. 2021;8(5):11090-9.

37. Lobanov AA, Grishechkina IA, Fesyun AD, Rachin AP, Yakovlev MYu. Investigation of the Effectiveness and Safety of a Rehabilitation Program for Patients with Long-COVID-19 Syndrome Using Aquatic Training. Vestnik vosstanovitel′noj mediciny. 2022;21 (3):45-57.

38. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis PG. A clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: learning from the Past, looking to the Future. Chest. 2021;159 (3):949-58.

39. Maniscalco M, Fuschillo S, Ambrosino P, Martucci M, Papa A, Matera MG, Cazzola M. Preexisting cardiorespiratory comorbidity does not preclude the success of multidisciplinary rehabilitation in post-COVID-19 patients. Respiratory Medicine. 2021;174:106470.

40. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnieret M. Post-acute COVID-19 syndrome. European Respiratory Review. 2022;31:210185.

41. Pela G, Goldoni M, Solinas E, Garalli Ch, Tagliaferri S, Ranzieri S. Sex-Related Dif-ferences in Long-COVID-19 Syndrome. Journal of Women's Health. 2022;31 (5):620-30.

42. Puchner B, Sananic S, Kirchmair R. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. Eur. J Physical and Rehab. Medicine. 2021;57 (2):189-98.

43. Yomogida K, Zhu S, Rubino F, Figueroa W, Balanji W, Holman E. Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection Among Adults Aged ≥18 Years. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021;70 (37):1274-7.

Библиографическая ссылка:
Гришечкина И.А., Лобанов А.А., Андронов С.В., Фесюн А.Д., Никитин М.В., Павловский С.А. Сравнение ожидаемой эффективности реабилитации пациентов с постковидным синдромом в условиях поликлиники и терапевтического стационара // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-5.pdf (дата обращения: 25.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-5. EDN MGLZZC*

Bibliographic reference:
Grishechkina IA, Lobanov AA, Andronov SV, Fesyun AD, Nikitin MV, Pavlovskyii SA. Sravnenie ozhidaemoj jeffektivnosti reabilitacii pacientov s postkovidnym sindromom v uslovijah polikliniki i terapevticheskogo stacionara [Comparison of the expected efficiency of rehabilitation of patients with post-covid syndrome in the conditions of polyclinic and therapeutic hospital]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 25];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-5.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-5. EDN MGLZZC

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 61 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-6 EDN QEODAA **

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УЧИТЕЛЕЙ МЛАДШИХ КЛАССОВ (краткое сообщение)

И.Л. ТРЕФИЛОВА

МБОУ Центр образования №6, ул. Гагарина, д. 3, посёлок Косая Гора, г. Тула, 300903, Россия

Аннотация. ***Введение.*** Показаны причины возникновения стресса у преподавателей, ведущие к стрессу и его осложнениям. Показана зависимость проявлений стресса от стажа работы и пола учителя. ***Цель работы*** – оценить психологический статус учителей младших классов и возможности его коррекции. ***Результаты.*** Получены положительные результаты коррекции стресса применением триптофана, проявившиеся в уменьшении субъективных симптомов стресса, а также при изучении по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (*HADS*), по опроснику САН, по индексу Хильдебрандта, и тестированием по методике Спилбергера-Ханина. ***Заключение***. Подтверждено наличие стресса у учителей младших классов, установлена возможность его коррекции триптофаном.

Ключевые слова: профессиональный стресс, учитель, психология.

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY SCHOOL TEACHERS (short message)

I.L. TREFILOVA

MBOU Education Center No. 6, Gagarina str., 3, Kosaya Gora settlement, Tula, 300903, Russia

Abstract. ***Introduction***. The causes of stress among teachers leading to stress and its complications are shown. The dependence of stress manifestations on the work experience and gender of the teacher is shown. ***The purpose of the work*** is to assess the psychological status of primary school teachers and the possibilities of its correction. ***Results.*** Positive results of stress correction using tryptophan were obtained, manifested in a decrease in subjective symptoms of stress, as well as when studying on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), according to the SAN questionnaire, according to the Hildebrandt Index, and testing using the Spielberger-Hanin method. ***Conclusion***. The presence of stress in primary school teachers has been confirmed, and the possibility of its correction with tryptophan has been established.

.**Keywords:** professional stress, teacher, psychology.

Введение. Анализ публикаций с результатами изучения профессионального стресса у преподавателей позволяет констатировать эмоциональную и интеллектуальную напряженность работы педагога, способствующую развитию стресса. При этом нарушение процессов психологической адаптации обусловливает повреждение их психического и физического здоровья. Отмечается эмоциональная неустойчивость, профессиональное выгорание, повышенный уровень тревожности, гневливость, и, как следствие – профессиональные деформации, импульсивность действий. Констатированы особенности профессионального стресса у воспитателей детских дошкольных учреждений. Показана большая частота развития стресса у женщин и у молодых преподавателей. Охарактеризованы некоторые возможности коррекции профессионального стресса учителей [1-4].

Представляется целесообразным изучить возможность коррекции проявлений стресса назначением *триптофана*, который является активным метаболитом и участвует в регуляции функций организма [5, 6, 8].

Цель работы – оценить психологический статус учителей младших классов и возможности его коррекции.

Материал и методы исследования.

Под наблюдением находилось 26 учителей младших классов (работа с учениками 1-4 классов в возрасте от 7 до 11 лет). Получено от всех информированное согласие на исследование. Из них 14 человек со стажем более 10 лет и 12 – до 4 лет.

Оценка психологического статуса осуществлялась по Госпитальной Шкале Тревоги и Депрессии (*HADS*), по опроснику САН, по индексу Хильдебрандта, а также тестированием по методике Спилбергера-Ханина.

Триптофан назначался врачом-координатором терапевтом после получения информированного согласия – в капсулах *Триптофан эвалар,* (содержащих *L-триптофан* – 250 мг, в сочетании с витамином B_5 – 2,5 мг и витамином B_6 – 1 мг) – по 2 капсулы 2 раза в сутки.

Результаты и их обсуждение. При анализе жалоб установлено, что повышенная раздражительность – отмечалась у 96,4%, расстройство сна – у 80,3%, повышенная потливость – у 62,4%. Эти результаты соответствуют симптомам, установленным для стрессовых расстройств. После 2 недель получения *триптофана* отмечено достоверное уменьшение количества ранее выявленных субъективных симптомов – на 21,8±2,7% (p<0,05).

Результаты представлены в таблице.

Таблица

Оценка психологического статуса учителей младших классов после корригирующего воздействия

Показатели	*2 группа, n=26* До приема триптофана	*1 группа, n=26* После приема триптофана	*p*
Индекс Хильдебрандта	5,22±0,41	7,63±1,25	<0,05
Личностная тревожность в баллах	35,12±0,64	21,75±0,18	<0,05
Реактивная тревожность в баллах	33,27±0,27	22,56±0,34	<0,05
Индекс САН в баллах	4,35±0,01	7,34±0,14	<0,05
HADS-A в баллах	9,11±1,28	4,93±0,10	<0,05
HADS-B в баллах	7,21±0,12	3,18±0,03	<0,05

При изучении психологического статуса учителей установлена симптоматика стресса у всех обследуемых. Прохождение *триптофана* (предшественника *серотонина*) – через гематоэнцефалический барьер в мозг – обеспечивало лечебно-профилактический эффект через центральные механизмы, поскольку превращение *триптофана* в *серотонин* осуществляется в нейронах центральной нервной системы. Увеличивается время физической работоспособности, снижается скорость развития «центрального утомления».

Заключение. Подтверждено наличие симптоматики стресса у учителей младших классов, установлена возможность его коррекции приемом *триптофана эвалара* по 2 капсулы 2 раза в день.

Литература

1. Афанасьева Ю.А., Гуриева С.Д. Копинг-поведение педагога в контексте профессионального стресса // Мир педагогики и психологии. 2019. № 5 (34). С. 162–167.

2. Глазкова Т.В., Глазков А.В. Профессиональная подготовка педагога к экстренной допсихологической помощи школьнику при острой реакции на стресс // Современное педагогическое образование. 2018. № 5. С. 171–175.

3. Дерягина Л.Е. Стресс в контексте профессиональной принадлежности и его психосоматическое выражение. В сборнике: Психология стресса и совладающего поведения: вызовы, ресурсы, благополучие материалы V Международной научной конференции Кострома: в 2 томах, 2019. С. 51–55

4. Журавлева А.М., Качалова А.В. Профессиональный стресс педагога // Студенческий вестник. 2019. №21-2. С. 40–42.

5. Кудрявцева Т.А., Старикова Э.А., Воронкина И.В., Смирнов В.С. Влияние глутамил-триптофана на секрецию цитокинов, параметры ранозаживления и антиоксидантную систему in vitro и in vivo // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13. № 2-2 (22). С. 834-836.

6. Мамутова Э.Н., Межлумян Н.Н., Сарчук Е.В., Гук М.Г. Влияние триптофана на организм. В сборнике: Молодой исследователь: вызовы и перспективы. Сборник статей по материалам CXVII международной научно-практической конференции. 2019. С. 97–101.

7. Хадарцев А.А., Токарев А.Р., Трефилова И.Л. Профессиональный стресс у преподавателей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. №4. С. 122–128. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16586.

8.Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 2. С. 143–149.

References

1. Afanas'eva YuA, Gurieva SD. Koping-povedenie pedagoga v kontekste professional'nogo stressa [Coping-teacher's behavior in the context of professional stress]. Mir pedagogiki i psikhologii. 2019;5(34):162-7. Russian.

2. Glazkova TV, Glazkov AV. Professional'naya podgotovka pedagoga k ekstrennoy dopsikhologicheskoy pomoshchi shkol'niku pri ostroy reaktsii na stress [Professional training of a teacher for emergency pre-psychological assistance to a student in an acute reaction to stress]. Sovremennoe pedagogicheskoe obrazovanie. 2018;5:171-5. Russian.

3. Deryagina LE. Stress v kontekste professional'noy prinadlezhnosti i ego psikhosomaticheskoe vyrazhenie. V sbornike: Psikhologiya stressa i sovladayushchego povedeniya: vyzovy, resursy, blagopoluchiematerialy V Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii Kostroma: v 2 tomakh [Stress in the context of professional affiliation and its psychosomatic expression. In the collection: Psychology of stress and coping behavior: challenges, resources, well-being materials of the V International scientific conference Kostroma: in 2 volumes]; 2019. Russian

4. Zhuravleva AM, Kachalova AV. Professional'nyy stress pedagoga [Occupational stress of teacher]. Studencheskiy vestnik. 2019;21-2:40-2. Russian.

5. Kudrjavceva TA, Starikova JeA, Voronkina IV, Smirnov VS. Vlijanie glutamil-triptofana na sekreciju citokinov, parametry ranozazhivlenija i antioksidantnuju sistemu in vitro i in vivo [Influence of glutamyl-tryptophan on cytokine secretion, wound healing parameters and antioxidant system in vitro and in vivo]. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2019;13(22): 834-6. Russian.

6. Mamutova JeN, Mezhlumjan NN, Sarchuk EV, Guk MG. Vlijanie triptofana na organism [The effect of tryptophan on the body]. V sbornike: Molodoj issledovatel': vyzovy i perspektivy. sbornik statej po materialam CXVII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 2019. Russian.

7. Khadartsev AA, Tokarev AR, Trefilova IL. Professional'nyy stress u prepodavateley (obzor literatury) [Professional stress at teachers (literature review). Journal of New Medical Technologies. 2019;4:122-8. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16586. Russian.

8.Shejbak VM, Pavljukovec AJu. Triptofan: kljuchevoj metabolit gomeostaza i reguljator funkcij organizma [Tryptophan: a key metabolite of homeostasis and a regulator of body functions]. Gepatologija i gastrojenterologija. 2021;5(2):143-9. Russian.

Библиографическая ссылка:
Трефилова И.Л. Психологические особенности учителей младших классов (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-6. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-6.pdf (дата обращения: 03.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-6. EDN QEODAA*

Bibliographic reference:
Trefilova IL. Psihologicheskie osobennosti uchitelej mladshih klassov (kratkoe soobshhenie) [Psychological characteristics of primary school teachers (short message)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 03];1 [about 3 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-6.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-6. EDN QEODAA

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 615.371 616-035.2
615.916 615.065 613.6.01
DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7 EDN VGRXRM **

ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛЮМИНИЯ И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА (обзорная статья)

С.В. СКУПНЕВСКИЙ, Д.В. ИВАНОВ

ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: dreammas@yandex.ru

Аннотация. В течение последнего десятилетия наноразмерные материалы активно внедряются в различные сферы производства и потребления. Производство наноразмерного оксида алюминия составляет около 20% объёма всех выпускаемых наноматериалов в мире, что делает его одним из самых распространённых продуктов на рынке наноматериалов. Соединения алюминия активно используются в косметической и в медицинской промышленности, в частности в системах доставки лекарств, вакцинах. Алюминий не имеет биологической функции в организме человека; более того, длительное воздействие алюминия и его соединений может быть связано с кроветворными, скелетными, респираторными, иммунологическими, неврологическими и функциональными неблагоприятными эффектами. ***Цель исследования*** – изучить современные данные о воздействии алюминия и его соединений на организм человека. ***Материалы и методы исследования.*** Проведён анализ доступной медицинской литературы в поисковых базах *e-library, PubMed* и др. Исследователями подтверждён нейротоксический эффект алюминия. Эффекты от системного поступления алюминия и его соединений выражены и связаны с нейродегенеративными заболеваниями. В результате проведённых исследований обнаружено, что отечественными и зарубежными экспертами отмечается экспоненциальный рост неврологических заболеваний у детей. Только на первом году жизни ребёнок через национальный календарь прививок парентерально получает более 4 мг алюминия. ***Заключение.*** Алюминий и его соединения оказывают токсическое действие на органы и ткани в организме человека. При хроническом поступлении имеет место кумулятивный эффект, который приводит к выраженной клинической картине нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время имеется острая необходимость проведения широкомасштабных исследований для подтверждения или исключения взаимосвязи влияния алюминия и его соединений на когнитивные и нейродегенеративные болезни у детей и взрослых.

Ключевые слова: алюминий, соединения алюминия, токсическое действие, вакцины, нейротоксикант.

THE EFFECT OF ALUMINUM AND ITS COMPOUNDS ON THE FUNCTIONS OF HUMAN ORGANS AND TISSUES (review article)

S.V. SKUPNEVSKIY, D.V. IVANOV

FSBIS «Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the RAS and the Government of RNO-Alania», Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, RNO-Alania, 362025, Russia, e-mail: dreammas@yandex.ru

Abstract. Over the past decade, nanoscale materials have been actively introduced into various spheres of production and consumption. The production of nanoscale aluminum oxide accounts for about 20% of the volume of all manufactured nanomaterials in the world, which makes it one of the most common products on the nanomaterials market. Aluminum compounds are actively used in the cosmetic and medical industries, in particular in drug delivery systems, vaccines. Aluminum has no biological function in the human body; moreover, prolonged exposure to aluminum and its compounds may be associated with hematopoietic, skeletal, respiratory, immunological, neurological and functional adverse effects. ***Aim***: to study current data on the effects of aluminum and its compounds on the human body. ***Materials and methods***: The analysis of available medical literature in the search databases e-library, PubMed, etc. Researchers have confirmed the neurotoxic effect of aluminum. The effects of systemic intake of aluminum and its compounds are pronounced and associated with neurodegenerative diseases. As a result of the conducted research, it was found that domestic and foreign experts have noted an exponential increase in neurological diseases in children. Only in the first year of life, a child receives more than 4 mg of aluminum parenterally through the national vaccination calendar. ***Conclusion***: Aluminum and its compounds have a toxic effect on organs and tissues in the human body. With chronic admission, there is a cumulative effect that leads to a pronounced clinical picture of neurodegenerative diseases. Currently, there is an

urgent need for large-scale studies to confirm or exclude the relationship between the effects of aluminum and its compounds on cognitive and neurodegenerative diseases in children and adults.

Keywords: aluminum, aluminum compounds, toxic effect, vaccines, neurotoxicant.

В течение последнего десятилетия наноразмерные материалы активно внедряются в различные сферы производства и потребления. Производство наноразмерного оксида алюминия составляет около 20% объёма всех выпускаемых наноматериалов в мире, что делает его одним из самых распространённых продуктов на рынке наноматериалов. Наноразмерный оксид алюминия активно используется в косметической промышленности; в медицинской промышленности – в системах доставки лекарств, биосенсорах, ортопедических и зубных имплантах; в химической промышленности – в качестве катализатора; в пищевой промышленности – в качестве противослёживающей добавки, красителя, является компонентом эмульгаторов, консервантов, порошков для выпечки, соевых детских смесей, входит в состав противомикробных упаковок. В связи с широким распространением данного наноматериала становятся актуальными исследования, направленные на изучение физиологических и токсикологических свойств наночастиц оксида алюминия при различных путях поступления в организм [2, 3].

Цель исследования – изучить современные данные о воздействии алюминия и его соединений на организм человека.

Материалы и методы исследования. Проведён анализ доступной медицинской литературы в поисковых базах *e-library*, *PubMed* и др. за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Начиная нашу исследовательскую работу, мы обратили внимание на то, что экспертами ВОЗ и отечественными исследователями отмечается большой удельный вес неврологических заболеваний у детей (от 9,0 до 45,2%), а именно поражений центральной нервной системы (детский церебральный паралич), синдрома дефицита внимания, трудностей развития, поведения, обучения, которые в дальнейшем могут привести к росту числа нейродегенеративных заболеваний в период трудоспособного возраста. Причинами поражений *центральной нервной системы* (ЦНС) у детей могут являться немодифицируемые факторы (например, отягощённая наследственность) и модифицируемые – такие как внутриутробные инфекции в период беременности, родов и первой недели жизни ребёнка. Именно модифицируемые факторы определяют значительное увеличение частоты заболеваний нервной системы. Химические факторы окружающей среды, обладающие тропностью к ЦНС, среди которых находится и алюминий, могут усугублять нейротоксическое действие как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов. Анализ заболеваемости населения селитебных территорий в зоне влияния выбросов ряда промышленных производств (металлургических, нефтеперерабатывающих, химии органического синтеза) свидетельствует о превышении в 1,3-2,0 раза уровня первичной заболеваемости и неблагоприятной динамике по сравнению со среднероссийскими показателями у детей болезней нервной системы (в виде астеновегетативного и астеноневротического синдромов, синдрома дефицита внимания и др.) [1]. Исходя из этой предпосылки о возможном токсическом действии алюминия и его соединений на здоровье детей и взрослых мы проанализировали исследования за последние 5 лет, которые посвящены влиянию алюминия на биохимические, физиологические процессы, а также органические изменения.

Физико-химические и биологические свойства алюминия. Необходимо начать с описания свойств алюминия, таких как его физико-химические характеристики и биологические свойства. Алюминий является амфотерным металлом. По распространённости в земной коре находится в первой тройке, отдав приоритет кислороду и кремнию. Считается самым распространённым металлом в природе и встречается только в виде соединений. Относится к разряду сильных восстановителей и поэтому он реагирует со многими неметаллами. Восстанавливает из оксидов менее активные металлы. В частности, вытесняет медь из оксида меди. Обладает высокой электро- и теплопроводностью. Проявляет выраженные парамагнитные свойства и устойчив к коррозии. С кислородом образует очень прочную химическую связь. Активно взаимодействует с минеральными кислотами, включая соляную, при взаимодействии с которой получается водород и хлорид алюминия. Алюминий не имеет биологической функции в организме человека. Таким образом, попадание его в организм не приносит никакого положительного действия. Более того, длительное воздействие алюминия может быть связано с кроветворными, скелетными, респираторными, иммунологическими, неврологическими и функциональными неблагоприятными эффектами [52]. Поскольку токсические эффекты, вызванные алюминием, доказаны *in vitro* [25], у людей [24, 30, 36-42] и в исследованиях на животных [16, 21, 27, 28, 33, 35, 49], этот элемент привлёк к себе значительное внимание, в основном из-за своих нейротоксических проявлений. Эти эффекты ярко выражены и связаны с нейродегенеративными заболеваниями, особенно с *болезнью Альцгеймера* (БА) [17, 18, 22, 38, 40, 42]. Исследования последних лет показывают, что заболеваемость БА значительно увеличивается у пожилых людей после длительного приема воды с высокими концентрациями алюминия [38]. Возможные молекулярно-клеточные механизмы, вовлечённые в процесс токсичности, вызванные алюминием, включают окислительный стресс, цитотоксичность, генотоксичность, провоспалительные эф-

фекты, дисфункции ферментов, метаболические нарушения, разрушение мембран, разрушение микротрубочек, некроз и апоптоз [19, 46].

Воздействие алюминия на живые организмы в эксперименте. Проверка любого лекарственного средства проходит несколько этапов. Один из этапов исследования препарата и его компонентов включает в себя испытания на лабораторных животных. Это относится не только к действующему веществу, но и к адъювантам. Необходимо напомнить, что адъюва́нт – это вещество или комплекс веществ, используемое для усиления иммунного ответа при одновременном введении с иммуногеном. Именно для усиления иммунного ответа используют наночастицы гидроксида алюминия. Однако влияние наночастиц алюминия ещё полностью не исследовано. Соответственно, вопросы об их потенциально вредных последствиях остаются открытыми. *Hamza F.B.* и соавт. провели исследование по изучению влияния наночастиц гидроксида алюминия и *объёмного гидроксида алюминия* ($Al(OH)_3$) на ткани печени, лёгких, сердца и почек. Внутримышечно новорожденным мышам вводили 0,125 мл адъювантной вакцины, а пяти новорожденным мышам вводили объёмную дозу и наночастицы $Al(OH)_3$, а затем выводили их из эксперимента через один и два месяца соответственно. Полученные гистологические данные указывали на то, что оба типа вакцинных адъювантов вызывали патологические поражения на исследуемых срезах тканей печени, лёгких, сердца и почек. Гистологические изменения, наблюдаемые в обеих группах, были хорошо заметны и были более очевидны на 8-й неделе после иммунизации. Из-за того, что наночастицы могут проходить через биологические и гематоэнцефалический барьеры, они могут влиять на физиологию большинства клеток, и в частности мозга. Наночастицы могут индуцировать повышенную задержку клеток в различных фазах деления клеток, а также приводят к увеличению апоптотических популяций из-за внедрения в структуру и функцию митохондрий [20].

Алюминий повреждает не только структуры клеток, но и сами клетки. В работе *Dai Cheng* и соавт. показали, что алюминий-приводит к повреждению макрофагов. Повреждение макрофагов является основой развития иммунологических заболеваний. После обработки соединениями алюминия степень ингибирования жизнеспособности и фагоцитарной активности клеток у мышей *RAW*264.7 составила 54,5% и 27,6% соответственно. Возрастало накопление внутриклеточного уровня алюминия и увеличивался окислительный стресс в клетках, обработанных алюминием. Сильнее всего алюминий индуцировал увеличение *фосфо-Jun N-концевой киназы* (*p-JNK*), *проапоптотического белка семейства Bcl-2* (*Bad*), *цитохрома С и снижал внеклеточные регулируемые протеинкиназы* (*ERK1/2*), *протеинкиназу В* (*Akt*), экспрессию белка. Таким образом, авторами убедительно была доказана роль алюминия в индуцированнии цитотоксичности [12].

Продемонстрированы эффекты воздействия гидроксида алюминия при вдыхании через небулайзер. В результате у экспериментальных животных в крови происходило снижение уровня тромбоцитов, повышение уровня нейтрофилов и снижение уровня моноцитов по сравнению с контрольной группой. Гидроксид алюминия способствовал привлечению иммунокомпетентных клеток в лёгкие. Количество макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов было выше в группе животных, получивших гидроксид алюминия, по сравнению с контрольной группой. Степень окисления белка и активность супероксиддисмутазы были выше, в то время как активность каталазы и соотношение восстановленного и окисленного глутатиона в основной группе были ниже по сравнению с контрольной. Кроме того, наблюдалось увеличение маркеров воспаления *CCL2* и *IFN-γ*. Даже кратковременное распыление гидроксида алюминия индуцирует приток иммунокомпетентных клеток и окислительный стресс у взрослых мышей *BALB/c* [27].

Wang B. и соавт. провели интересную работу по оценке влияния алюминия на кишечную флору. Они исходили из данных, что примерно 40% поступающего с пищей алюминия накапливается в кишечнике, который считается органом-мишенью для воздействия алюминия, поступающего в организм с пищей. Микробиота кишечника может быть первым защитным барьером против токсичного алюминия и важнейшим посредником его биодоступности. Ранее *Wang B.* и соавт. оценили поступление алюминия с пищей и его риски для здоровья среди населения провинции Цзилинь (Китай), и обнаружили, что среднее ежедневное потребление алюминия в рационе жителей этой провинции составило 0,163 мг/кг после общего обследования рациона питания. Эквивалентная концентрация алюминия у крыс была экстраполирована на среднее потребление алюминия с пищей населением провинции Цзилинь на основе площади поверхности тела. Кроме того, здоровых взрослых крыс линии Вистар случайным образом разделили на четыре группы (n=15 для каждой группы): контрольную группу и три группы, получавшие раствор алюминия (1, 10 и 100 мг/кг/сут. внутрижелудочно) в течение 28 дней. После введения наблюдался некроз эпителиальных клеток почечных канальцев, гиперплазия жёлчных протоков и гиперплазия миокарда, а также дистрофические изменения в тканях печени, почек и сердца у крыс, получавших алюминий, хотя существенных изменений в селезёнке и головном мозге не было выявлено. Впоследствии образцы фекалий были взяты для анализа на ген 16S рРНК. Было обнаружено, что алюминий уменьшает разнообразие микрофлоры и изменяет общую структуру сообщества кишечной микробиоты, включая три типа и четыре рода, а также регуляцию 12 сигнальных путей. В совокупности употребление алюминия заметно изменило структуру кишечной микробиоты, что позволило авторам предположить, что нарушения кишеч-

ной флоры, вызванные алюминием, могут быть важным звеном в механизме токсического действия алюминия [50]. При этом широко известно, что кишечная флора участвует не только в формировании иммунитета, но и психоэмоционального состояния организма.

Оксид алюминия при однократном пероральном введении относится к 4-му классу опасности и обладает более выраженной токсичностью, проявляющейся в морфологических изменениях тканей лимфоузлов и желудка экспериментальных животных относительно его микродисперсного аналога. При многократном пероральном введении обладает материальной кумуляцией, накапливаясь преимущественно в мозге, печени и крови, и функциональной кумуляцией, вызывая морфологические изменения тканей желудка, толстого кишечника, селезёнки и печени [2].

Системное потребление с водой хлорида алюминия приводит к выраженным изменениям системы органов пищеварения. Употребление в течение 14 дней лабораторными животными вместе с водой *хлорида алюминия* (*$AlCl_3$*) в дозировке 34 мг/кг массы тела приводило к достоверному снижению массы тела и печени и способствовало увеличению концентрации алюминия в крови и ткани печени. Кроме того, *$AlCl_3$* вызывал значительные изменения гематологических параметров и повышал концентрацию тиобарбитурат-активных веществ-и *перекиси водорода* (*H_2O_2*) в печени крыс. Ферменты антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион пероксидаза и редуктаза) и биогенные антиоксиданты (восстановленный глутатион) были значительно снижены. Кроме того, были обнаружены изменения в биомаркерах печени, таких как уровень билирубина и активность ферментов как в сыворотке, так и в гомогенате печени (ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ). *$AlCl_3$* также вызывал воспаление, на что указывает повышенная активация генов, связанных с воспалением – *интерлейкин-1* (*IL-1β*), *фактор некроза опухоли-альфа* (*TNF-α*), а также *матриксная металлопротеиназа* (*MMP9*) и пониженная регуляция *экспрессии ядерного фактора эритроида 2* (*Nrf2*). Кроме того, гистопатологическое исследование показало значительные изменения в печени, что подтверждает биохимические результаты [16].

Группой исследователей под руководством *Badawoud M.H.* была проведена работа на самках крыс для изучения влияния перорального введения низких и высоких дозировок *$AlCl_3$* в период органогенеза на параметры роста матери и плода. Исследователи использовали самок половозрелых нерожавших крыс-альбиносов *Sprague-Dawley*. После спаривания и подтверждения беременности, успешно спаренные самки, были разделены на три группы (по шесть крыс в каждой): контрольная и две опытные группы с низкой и высокой дозой *$AlCl_3$*. Крыс выводили из эксперимента на 20-й день беременности. Исследовали гистологические и весовые характеристики печени, почек, труб матки, плаценту и плоды, а также оценивали параметры роста плода. Было обнаружено, что в группах с низкой и высокой дозами хлорида алюминия увеличилось количество предимплантационных потерь и резорбции. Наблюдалось уменьшение количества жёлтых тел, общего количества имплантаций, живых плодов и размера помёта. Кроме того, набор массы тела, веса матки, плаценты и материнской печени, а также почек матери в обеих группах, получавших *$AlCl_3$*, были значительно снижены по сравнению с контрольной группой. Отмечено статистически значимое уменьшение бипариетального диаметра плода, длины головы, длины темени и крестца и массы тела плода. Все вышеуказанные изменения были дозозависимыми, становясь более очевидными при высокой дозе *$AlCl_3$* [8]. Таким образом, исследователи показали не только патологическое воздействие длительного поступления соединений алюминия на организм матери и плода, но и дозозависимый эффект.

Пренатальное введение 200 мг/кг *$AlCl_3$* отрицательно сказалось на средней прибавке массы тела у потомства, сенсомоторного созревания и развития, двигательной и исследовательской активности. Были обнаружены патологические изменения при гистологическом исследовании. Качественное исследование срезов коры головного мозга с использованием крезилвиолета на 21-й день после родов показало, что потомство от самок, получавших 200 мг/кг *$AlCl_3$*, характеризовалось наличием вакуолизированных пирамидальных клеток и снижением степени окраски структур тканей мозга по Нисслю. Результат подсчёта пирамидальных клеток показал, что сократилось количество нормальных пирамидных клеток и значительно увеличилось количество вакуолизированных пирамидных клеток. Выявлено заметное увеличение *экспрессии глиального фибриллярного белка* (*GFAP*) клетками головного мозга [49]. Давно известно, что *GFAP* играет важную роль в восстановлении после повреждения ЦНС, а точнее в формировании глиальных рубцов.

Проведены экспериментальные работы с лабораторными животными по определению токсического воздействия алюминия на холинэргическую систему мозга [15]. Результаты показали, что изменяется активность ацетилхолинэстеразы в виде подавления и повышение уровня ацетилхолина в таких областях, как кора головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок. Все эти изменения в холинергической системе впоследствии отчётливо проявлялись в поведении крыс. Животные демонстрировали такие симптомы как адипсия, афагия, гипокинезия, утомляемость, судороги и т.д. Накопление алюминия в мозге, как сообщается, связано с холинергической дисфункцией, окислительным стрессом и повреждением нейронов, что в конечном итоге может привести к БА. Поскольку хроническое поступление алюминия в организм приводит к его накоплению в мозге, то было проведено исследование путём хронического (24

недели) перорального воздействия хлорида алюминия в низкой дозе (20 мг/кг) на крыс. В этой модели авторы оценили основные признаки БА, включая *бета-амилоид* (*Aβ1-42*) и фосфорилированный белок-*τ* (*p231-τ*) в тканях мозга. Кроме того, выполнена оценка уровня активности ацетилхолинэстеразы, воспалительных цитокинов, таких как *TNF-α, IL-6* и *IL-1β,* и биомаркеров окислительного стресса в мозге крыс. Нейроповеденческие параметры оценивались с помощью спонтанной двигательной активности, пассивного избегания, теста ротарод и теста на распознавание новых объектов для оценки изменений в обучении, памяти и мышечной координации. Авторы обнаружили, что хроническое пероральное воздействие $AlCl_3$ вызывает значительное увеличение маркеров повреждения, таких как *Aβ1-42* и *p231-τ,* а также провоспалительных цитокинов (*TNF-α* и *IL-6*), ведет к дисбалансу в системе перекисного окисления – антиоксидантной защиты в сторону роста прооксидантных процессов, в тканях мозга. Колебания в содержании биомаркеров (восстановленный глутатион, каталаза) отражали негативное влияние алюминия на нейроповеденческие параметры животных. Таким образом был чётко продемонстрирован механизм хронической токсичности нейронов мозга, вызванной алюминием, что имеет отношение к БА [15].

Отработаны модели воспроизведения БА у лабораторных животных с помощью $AlCl_3$ при поиске лекарственных средств лечения этой тяжёлой и социально-значимой болезни [6, 26, 29, 33].

Влияние на структуры и функции головного мозга у лабораторных животных. Группа исследователей оценивала влияние малых доз алюминия на работу гиппокампа. Гиппокамп – это область мозга, где алюминий накапливается в большом количестве и широко ассоциируется с обучением и памятью. Авторы оценили поведенческие, тканевые и протеомные изменения в гиппокампе крыс Вистар, вызванные воздействием доз, имитирующих потребление человеком хлорида алюминия в городских районах. Для этого самцы крыс Вистар были разделены на две группы: где в контрольной группе использовалась дистиллированная вода, а в основной группе $AlCl_3$ в воде (8,3 мг/кг/день). Обе группы подвергались пероральному воздействию в течение 60 дней. После протокола воздействия алюминия когнитивные функции оценивались с помощью теста «Водный лабиринт», после чего проводился забор материала для анализа глобального протеомного профиля гиппокампа методом масс-спектрометрии. Помимо протеомного анализа, проводился гистологический анализ гиппокампа с определением плотности клеточных тел путём окрашивания крезиловым фиолетовым в полях *Cornu Ammonis* (*CA*) 1 и 3, а также в области зубчатой извилины. Наши результаты показали, что воздействие малых доз $AlCl_3$ вызвало снижение когнитивных способностей в обучении и памяти, что связано с дизрегуляцией экспрессии белков, которые отвечают за регуляцию цитоскелета, клеточного метаболизма, митохондриальной активности, окислительно-восстановительных процессов, регуляцию нервной системы и синаптической сигнализации, а также снижение плотности клеточных тел в *CA*1, *CA*3 и зубчатой извилины. Это беспрецедентное исследование показало, что даже более низкие концентрации алюминия по сравнению с дозами, которые считаются допустимыми, могут вызвать значительные молекулярные, морфологические и функциональные повреждения в гиппокампе крыс. Исследовательский протеомный анализ показал изменение экспрессии белков, важных для протеостаза, окислительного стресса, путей клеточной коммуникации и механизмов клеточной смерти, что напоминает дегенеративные заболевания. Хотя это доклиническое исследование, оно имеет большую трансляционную привлекательность, и такие результаты подчеркивают необходимость внимания к безопасным пределам, установленным официальными регулирующими органами [10].

$AlCl_3$ индуцирует воспалительное поражение гиппокампа, связанное с сигнальным путём *IL-1*, в котором *IL-1β* является связующим звеном. Происходит увеличение экспрессии мРНК и белка основных компонентов сигнального пути *IL-1* в гиппокампе, что доказывает что $AlCl_3$ активирует сигнальный путь *IL-1*. Содержание *IL-1β* положительно коррелирует с содержанием провоспалительных цитокинов и экспрессией мРНК и активацией сигнального пути *IL*-1 и отрицательно коррелирует с содержанием противовоспалительных цитокинов и количеством нейронов гиппокампа [53]. Механизмы патологического воздействия алюминия на гиппокамп были более широко изучены. В частности, было установлено, что $AlCl_3$ индуцировал апоптоз и некроз нервных клеток гиппокампа. В сочетании с гистопатологией и корреляционным анализом получены доказательства, что нервные клетки гиппокампа с большей вероятностью подвергались некрозу при высоких дозах (450 мг/кг) $AlCl_3$, в то время как <150 мг/кг $AlCl_3$ имели тенденцию индуцировать апоптоз. Наконец, $AlCl_3$ повышал уровень белков *IL-1β, IL-1RI, IL-1RAcP, JNK* и *p-JNK*, указывая на то, что $AlCl_3$ активировал сигнальный *путь IL-1β/JNK*. Однако применение антагониста рецептора *IL-1* (*IL-1Ra*) ингибировало фосфорилирование *JNK* и экспрессию связанных с ним генов апоптоза и некроза, вызванных $AlCl_3$. Таким образом, доказано, что $AlCl_3$ индуцировал гибель нервных клеток гиппокампа и депрессивноподобное поведение у крыс путём активации сигнального пути *IL-1β/JNK* [54].

Результаты исследования *Fernandes et al*. показали, что длительное воздействие $AlCl_3$, введённого в низкой дозе, было способно увеличить уровень алюминия в нейронной паренхиме, способствуя развитию окислительного стресса в префронтальной коре и гиппокампе, влияющего на процесс обучения, краткосрочную и долгосрочную память. Авторами продемонстрированно, что даже в «допустимой» концентрации поступление в организм алюминия способствует увеличению его уровня в нейронной парен-

химе. Это определяется способностью алюминия пересекать гематоэнцефалический барьер путём эндоцитоза, когда он связан с трансферрином, белком плазмы крови. С другой стороны, гиппокамп является уязвимой зоной для дисбаланса биохимии и нейрохимических изменений, что приводит к когнитивному снижению способностей мозга. Среди возможных причин биохимического дисбаланса является высокое сродство клеток гиппокампа к таким металлам, как алюминий [19].

Влияние чистого алюминия в виде наночастиц на фазу консолидации памяти происходит из-за активации пути *proBDNF/RhoA*. Более того ослабляется нейрональный коррелят памяти. Эти процессы происходят благодаря выраженному накоплению наночастиц алюминия в гиппокампе и всё это приводит к нарушениям функции нервной системы и соответственно памяти [47].

Даже субхроническое воздействие алюминия приводило к повреждению обучения и памяти у крыс. Повреждение когнитивных функций у крыс было более очевидным после увеличения дозы приёма алюминия. Чем больше потребляется алюминия, тем более выраженными будут гистологические изменения в гиппокампе. Уровень экспрессии и содержание белка нейротрофических факторов в гиппокампе крыс показали отрицательную корреляцию с потреблением алюминия [28, 29].

Последствия воздействия алюминия на человека. Многие факторы, такие как кремний, железо, кальций, цитрат, фторид и т.д., могут влиять на усвоение алюминия в организме человека. Человек поглощает алюминий через дыхательную и пищеварительную системы, а также кожу, начиная с раннего детского возраста [43]. Важным местом воздействия повреждения являются когнитивные нарушения у людей, подвергшихся воздействию алюминия. БА и другие нейродегенеративные расстройства были связаны с воздействием алюминия, и алюминий был предложен в качестве этиологии [18, 36-39, 42]. В Европейском союзе проявляется озабоченность в отношении алюминия. В соответствии с европейским законодательством 2007 года, известным как *REACH* (Регистрация, оценка, разрешение и ограничение химических веществ), производители и импортеры несут ответственность за оценку опасностей коммерческих химических веществ и определение того, представляет ли их использование риски для здоровья человека или окружающей среды. При выявлении потенциальных рисков владельцы зарегистрированных изделий должны предложить меры по управлению этими рисками. В исследовании *Willhite C.C. et al.* рассматривались вопросы попадания в организм человека алюминия и его соединений при потреблении или вдыхании. Была проведена оценки опасности для здоровья трёх веществ с высоким объёмом производства алюминия: металлического алюминия, оксида алюминия и гидроксида алюминия. Среди потенциально неблагоприятных последствий воздействия алюминия на здоровье указывается нейротоксичность, которая является одной из наиболее чувствительных мишеней и наиболее критической конечной точкой. В исследовании наглядно иллюстрируется интеграция доказательств из нескольких источников в оценке патологического действия алюминия [52]. Таким образом фиксируется факт того, что накопительный эффект при поступлении в организм человека алюминия и его соединений присутствует и оказывает негативное влияние. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке профилактических мер для производителей и потребителей продукции, содержащей наночастицы оксида алюминия [2].

В большом исследовании проведённым *Tietz et al.* были оценены риски для здоровья, возникающие в результате общего воздействия алюминия и его различных соединений на потребителя включая воздействие пищевых продуктов, пищевых добавок, материалов для контакта с пищевыми продуктами и косметических средств. Для оценки содержания алюминия в пищевых продуктах были использованы данные немецкого «Пилотного исследования общего рациона», которое проводилось в рамках европейского проекта *TDS-Exposure*. Исследования были объединены с данными о потреблении из «Второго национального обследования потребления Германии», чтобы получить данные о воздействии алюминия через продукты питания для взрослых. Было обнаружено, что среднее недельное воздействие алюминия в результате приёма пищи составляет около 50% от допустимой недельной дозы в 1 мг/кг массы тела в неделю, установленной Европейским органом по безопасности пищевых продуктов. Что касается детей, то для оценки воздействия алюминия с пищей использовались данные французского «Исследования общего рациона питания младенцев» и «Второго французского исследования общего рациона питания». В результате обнаружено, что предельно допустимая недельная доза была превышена – особенно для младенцев, которые не находятся исключительно на грудном вскармливании, и маленьких детей, которые придерживаются специально адаптированных диет (например, на основе сои, без лактозы, гипоаллергенных). Принимая во внимание недельную дозировку алюминия, полученную из Европейского органа по безопасности пищевых продуктов, общее воздействие алюминия из пищевых продуктов, косметических средств, фармацевтических препаратов и материалов, контактирующих с пищевыми продуктами из непокрытого алюминия происходят повсеместно. И даже уровни недельного поступления алюминия в 2 мг/кг массы тела в неделю, рассчитанное Объединённым комитетом экспертов ВОЗ по пищевым добавкам, также превышаются. В частности, высокие уровни воздействия были обнаружены у подростков в возрасте 11-14 лет. Авторы отмечают, что хотя данные о воздействии были собраны с особым учётом населения Германии, они также репрезентативны для европейских потребителей и сопоставимы с международными. В конце своей работы авторы отмечают, что с токсикологической точки зрения регуляр-

ное превышение допустимого потребления алюминия в течение всей жизни нежелательно, поскольку это приводит к повышенному риску ухудшения здоровья [48]. Проведённые исследования говорят о недопустимости употреблении в пищу супов и лапши быстрого приготовления в возрасте 3-10 лет и с осторожностью у взрослых. Всё это связано с процессом приготовления самих продуктов с различными добавками для продления срока продукта и выпариванием воды, что увеличивает процесс накопления загрязняющих веществ, таких как токсичные металлы (алюминий, свинец, кадмий), которые вредны для здоровья потребителей [41].

Однако не только в продуктах фаст-фуда существуют добавки в виде консервантов. Существуют специализированные смеси для детского питания, предназначенные для решения проблем со здоровьем, таких как низкий вес при рождении, аллергия, а также медицинские состояния, такие как почечная недостаточность. *Redgrove et al*. проверили содержание алюминия в этих рецептурных смесях для детского питания. Получили 24 рецептурных детских смесей через педиатрическую клинику и измерили в них общее содержание алюминия с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии в графитовой печи с поперечным нагревом после расщепления кислоты/перекиси в микроволновой печи. Содержание алюминия, в готовых к употреблению смесях, варьировалось от 49,9 (33,7) до 1956,3 (111,0) мкг/л. Наиболее сильно загрязнёнными оказались продукты, предназначенные в качестве пищевых добавок для младенцев, пытающихся набрать вес. Содержание алюминия в порошкообразных смесях варьировалось от 0,27 (0,04) до 3,27 (0,19) мкг/г. Наиболее сильно загрязненными продуктами, как правило, были продукты, вызывающие аллергию и непереносимость [43].

Алюминий, как известный нейротоксикант, способствует когнитивной дисфункции и может способствовать развитию болезни Альцгеймера [17, 38, 40]. На лабораторных животных доказано, что алюминий может проникать в мозг и откладываться там [6, 16, 21, 26-29, 33, 35, 36, 49]. Существовало три пути, по которым алюминий мог попасть в мозг из системного кровообращения или из места всасывания. Во-первых, он проникает в мозг через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ), во-вторых, через сосудистые сплетения и в-третьих, через полость носа. Некоторые факторы, такие как повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, лимонная кислота и *паратиреоидный гормон* (ПТГ), а также витамин *D*, могут способствовать попаданию алюминия в мозг. Но перераспределение алюминия из мозга происходит медленно, поэтому алюминий может откладываться в мозге в течение длительного времени [51].

Невозможно игнорировать мета-анализ по воздействию алюминия на когнитивные процессы. Обзор был направлен на исследование глобальной когнитивной функции и отдельных когнитивных областей, таких как память, внимание, зрительно-пространственные функции, когнитивная гибкость, торможение реакции, скорость обработки и рабочая память. Авторы синтезировали связь между воздействием алюминия и когнитивными функциями у субъектов, подвергшихся профессиональному и/или экологическому воздействию металла по сравнению с субъектами, не подвергавшимися воздействию алюминия. Было чётко показано, что имеются доказательства, подтверждающие аберрации определённых когнитивных областей у лиц, подвергшихся воздействию алюминия. Представленные результаты с высокой степенью достоверности подтверждают дефицит кратковременной памяти, рабочей памяти и скорости обработки данных из-за хронического воздействия. Несмотря на недостаточное количество опубликованных данных, позволяющих сделать выводы относительно конкретной зависимости доза – эффект между воздействием алюминия и ухудшением когнитивных функций опубликованные данные дают представление, что негативное воздействие алюминия на когнитивные процессы есть [9].

Известно, что нервные клетки головного мозга чрезвычайно требовательны к количеству кислорода и активности энергетических процессов в клетках. Митохондриальная дисфункция нейронов мозга является одной из причин ряда нейродегенеративных болезней: Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, аутизма, бокового амиотрофического склероза и других форм нейродегенерации [11]. *Mold et al*. проверили содержание алюминия в мозговой ткани при аутизме. Результаты показали, что оно было неизменно высоким. Среднее (стандартное отклонение) содержание алюминия у всех 5 индивидуумов для каждой доли было 3,82 (5,42), 2,30 (2,00), 2,79 (4,05) и 3,82 (5,17) мкг/г сухого веса для затылочной, лобной, височной и теменной долей соответственно. Это одни из самых высоких значений содержания алюминия в ткани человеческого мозга, которые когда-либо были зарегистрированы, и возникает вопрос, почему, например, содержание алюминия в затылочной доле 15-летнего мальчика с аутизмом составляет 8,74 (11,59) мкг/г сухого веса? [39]

Организм человека может периодически подвергаться токсическому воздействию различных химических элементов, включая ионы тяжёлых металлов, таких как мышьяк, алюминий, кадмий, свинец, медь, марганец и др. Нейроны головного мозга способны эффективно устранять негативные эффекты низких концентраций этих веществ путём активации антиоксидантных ферментов, системы глутатиона, механизмов репарации ДНК, биогенеза митохондрий и митофагии, в случае необратимого повреждения отдельных митохондрий. Но это происходит в случае низкой концентрации, но не при высоких концентрациях или длительном (хроническом) поступлении. Одним из наиболее важных механизмов нейротоксичности тяжёлых металлов является их взаимодействие с сульфгидрильными группами белков,

что вызывает инактивацию жизненно важных для клетки макромолекул (структурных белков, ферментов), истощение запасов восстановленного глутатиона, активацию окислительного стресса, повреждение мембранных липидов и ДНК [5]. Именно митохондриальная дисфункция играет решающую роль в развитии токсического эффекта при поступлении алюминия в организм. Уровни супероксиддисмутазы снижаются, в то время как уровни малонового диальдегида увеличиваются. Более того, наблюдаются значительные патологические изменения в ультраструктуре и функции митохондрий [23].

Растущий объём данных демонстрирует потенциальную роль воздействия алюминия и его нейротоксичности как факторов, способствующих широкому спектру нейродегенеративных расстройств и нарушений развития нервной системы. Доказано, что основные механизмы нейротоксичности алюминия включают окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальную дисфункцию, воспаление, гибель клеток, взаимодействие с β-амилоидом и α-синуклеином, аномалии цитоскелета, а также изменение синаптической пластичности и передачи сигнала посредством вмешательства в системы нейротрансмиттеров [45].

Использование алюминия в медицинских препаратах. Алюминий в медицинских препаратах используется в виде адъюванта. Коренное отличие адъювантов от иммуномодуляторов в том, что адъюванты применяются у здоровых людей и вызывают усиление конкретного иммунного ответа. Адъюванты не используются для нормализации нарушенных реакций иммунной системы при патологии. В роли адъювантов могут быть как органические (агар, глицерол, протамины и др.) вещества, так и неорганические (фосфаты алюминия и кальция, хлористый кальций и др.). В настоящее время чрезвычайно широко из неорганических веществ применяется адъювант в виде гидроксид алюминия, который благодаря своей высокой способности к сорбции выполняет функцию антигенного депо, а также неспецифически усиливает фагоцитоз. Учитывая, что аъдюванты используются в вакцинах, мы проанализировали количество алюминия и его соединений в препаратах, которые назначаются на первом году жизни ребёнка в соответствии с Национальным календарём прививок [4]. В декабре 2021 года вышел новый приказ Министра здравоохранения России - Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Всю информацию о количестве, сроках, кратности введения различных препаратов получена из приказа. Выяснилось, что на первом году жизни, в соответствии с национальным календарём прививок, ребёнок получает 17 различных *медицинских иммунобиологических препаратов* (МИБП). МИБП – это препараты, предназначенные для специфической профилактики, диагностики и лечения инфекционных, паразитарных болезней и аллергических состояний: вакцины, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины, сыворотки, бактериофаги, эубиотики, аллергены, диагностические препараты, питательные среды, иммуномодуляторы бактериального происхождения и на основе экстрактов органов и тканей. Многие из них содержат в своём составе адъюванты. Мы не случайно акцентировали внимание именно на первом году жизни ребёнка, так как именно в данный промежуток времени у ребёнка активно формируется нервная система. К рождению ребёнка головной мозг относительно массы тела большой и составляет: у новорождённого – 1/8-1/9 на 1 кг массы тела, у ребенка 1 года – 1/11-1/12. Нервная система новорождённого ребёнка и ребёнка раннего возраста имеет ряд морфологических особенностей, выражающихся в меньшей зрелости и дифференцировке её по сравнению с другими системами. Только к концу первого полугодия мозг ребёнка макроскопически приближается к мозгу взрослого человека. Нарастает и его масса. У новорождённого масса мозга составляет 360-370 г., к 6 месяцу – около 600 г., к концу года – около 900 г. У новорождённых малодифференцированная структура больших полушарий. Проводящие пути (кроме пирамидных) достаточно развиты, но миелинизация пирамидных путей происходит лишь в 5-6 месяцев. Темпы развития нервной системы происходят тем быстрее, чем меньше ребёнок. Особенно энергично он протекает в течение первых 3-ёх месяцев жизни. Благодаря хорошо развитой капиллярной сети, кровоснабжение мозга у детей намного лучше, чем у взрослых. Необходимость в хорошем кровоснабжение крайне важна, так как нервная ткань, которая интенсивно увеличивается, требует большое количество кислорода. Однако процессы оттока крови у детей раннего возраста кардинально отличаются от оттока крови от мозга у взрослых. Отток затруднён и это даёт возможность накапливаться токсическим веществам и метаболитам при различных заболеваниях или поступлении в организм. Таким образом ткани головного мозга ребёнка чрезвычайно восприимчивы и быстро повреждаются от токсикантов.

При изучении количества вводимых МИБП обращает внимание, что некоторые поступают в организм даже 4 раза в первом году жизни. В частности, рекомбинантная вакцина против гепатита *В*. В некоторых препаратах находится сразу микст патогенов, что естественно увеличивает нагрузку на иммунную систему ребёнка в разы. Сводные данные по препаратам, вводимым на первом году жизни ребёнка, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Количество иммунобиологических препаратов, вводимых ребёнку на 1 году жизни и наличие в них адъюванта в виде соединений алюминия

№п/п	Название препарата	Содержание алюминия	Кол-во введений	Общее количество
1	Регевак®*	0.25 мг	4	1 мг
2	Вакцина туберкулезная (БЦЖ)	0	1	0
3	Пнемотекс®	0,565 мг	2	1,695 мг
4	«Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)»	0,55 мг	3	1,65 мг
5	Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов	0	3	0
6	Вакцина гемофильная тип *B* конъюгированная	0	3	0
7	Вактривир комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая	0	1	0
8	Общее количество за 1 год		**17**	**4,345** мг

Примечание: * – информация по препаратам получена из справочника лекарственных средств Видаль. Вставлены препараты, где подробно расписан состав

Почти столетие алюминий в форме оксигидроксида (кристаллическое соединение), гидроксифосфата (аморфный гидроксид фосфата алюминия), фосфата и сульфата калия алюминия используется для повышения иммуногенности вакцин. В настоящее время алюминий включён в состав вакцин против столбняка, гепатита *A*, гепатита *B*, вируса папилломы человека, *Haemophilus influenzae* типа *b* и инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. Официальные органы здравоохранения считают включение алюминия, в большинство рекомендуемых в настоящее время вакцин, чрезвычайно эффективным и достаточно безопасным. Однако включение солей алюминия в состав вакцин уже несколько лет обсуждается из-за исследований, которые указывают на то, что хроническое воздействие этого металла, при введении вакцин, может нарушать клеточные и метаболические процессы, приводящие к тяжёлым неврологическим заболеваниям. Дети, которые в первые годы жизни получают несколько доз вакцин за короткий промежуток времени, наиболее восприимчивы к любому риску, который может быть связан с вакцинами или компонентами вакцин [44]. В своей работе *Principi N. et al.* обсуждали имеющиеся в настоящее время данные о нейротоксичности алюминия и риске для детей, получающих вакцины или другие фармацевтические препараты, содержащие этот металл. Ими был сделан акцент, что проблема, заслуживающая внимание, является предполагаемая связь между оксигидроксидсодержащими алюминий вакцинами и макрофагическим миофасцитом или миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости. Авторы заключают, что в настоящее время нельзя сделать окончательных выводов относительно этих рисков, и необходимо провести дальнейшие исследования [44].

Обеспокоенность наличием посторонних примесей, в частности соединения алюминия, в составе медицинских-иммунобиологических препаратов имеет убедительную основу. Опасения по поводу токсичности алюминия были доказаны в различных случаях. Некоторые случаи связаны с тем, что алюминий является нейротоксичным веществом, которое было обнаружено в высоких концентрациях в тканях мозга пациентов с БА, эпилепсией и аутизмом [39]. Другие случаи связаны с младенцами, особенно недоношенными и с почечной недостаточностью, которые подвержены риску развития токсического поражения центральной нервной системы и костей. Этот риск является результатом воздействия алюминия на организм младенцев из молочных смесей, растворов для внутривенного кормления и, возможно, из вакцин, содержащих алюминий [7]. Механизмы действия адъювантов, фармакодинамика инъекционных форм алюминия, обычно используемых в вакцинах, недостаточно хорошо изучена, особенно в отношении того, как различия в графике введения (в соответствии с национальным календарём) влияют на накопление и как такие факторы, как генетика, влияние окружающей среды воздействуют на детоксикацию и клиренс соединений алюминия. Предыдущие попытки моделирования основаны на очень небольшом количестве эмпирических данных, а модель Приста, основанная на показателях клиренса всего тела, вообще оценена в ходе исследования с участием лишь одного человека [34]. Проведённая *Lyons-Weiler J. et al.* работа показала, что уровни алюминия, предлагаемые используемыми в настоящее время ограничениями, подвергают младенцев риску острого, повторного и, возможно, хронического воздействия токсичных уровней алюминия, содержащегося в современном графике вакцин. Индивидуальное воздействие на организм взрослого человека находится на уровне «пределов» предварительного допустимого недельного потребления, но у некоторых людей может быть непереносимость алюминия из-за генетики или предыдущего воздействия. Вакцинация новорождённых и детей с низким весом при рождении должна

быть пересмотрена. Активно обсуждаются другие последствия использования алюминий содержащих вакцин, а также дополнительные ограничения в нашем понимании нейротоксичности и уровней безопасности алюминия в биологических препаратах [32].

Несмотря на жёсткое цензурирование в последние годы исследований, связанных с любыми вакцинными препаратами, появляются работы с большим количеством участников. *Daley M.F. et al.* было проведено ретроспективное когортное исследование в рамках программы *Vaccine Safety Datalink* (*VSD*). Обследуемая группа состояла из 326 991 ребёнка, среди которых 14337 (4,4%) страдали экземой. Истории вакцинации использовались для расчёта кумулятивного вакциноассоциированного алюминия в миллиграммах (мг). Для определения персистирующей астмы требовалось наличие одного стационарного или двух амбулаторных случаев астмы, а также ≥2 доз лекарств для длительного контроля астмы. Для оценки связи между воздействием алюминия и заболеваемостью астмой использовались модели пропорционального риска Кокса, стратифицированные по наличию/отсутствию экземы. Были рассчитаны *скорректированные коэффициенты опасности* (*aHR*) и 95% *доверительные интервалы* (ДИ) на 1 мг увеличения воздействия алюминия с поправкой на месяц/год рождения, пол, расу/этническую принадлежность, недоношенность, сложность медицинского обслуживания, пищевую аллергию, тяжёлый бронхиолит и использование медицинских услуг. Для детей с экземой и без экземы среднее значение *стандартное отклонение* (*SD*) вакциноассоциированного воздействия алюминия составило 4,07 мг (*SD* 0,60) и 3,98 мг (*SD* 0,72), соответственно. Среди детей с экземой и без экземы 6,0% и 2,1%, соответственно, развилась персистирующая астма. Среди детей с экземой вакциноассоциированный алюминий был положительно связан со стойкой астмой (*aHR* 1,26 на 1 мг увеличения алюминия, 95% ДИ 1,07, 1,49); положительная связь также была обнаружена среди детей без экземы (*aHR* 1,19, 95% ДИ 1,14, 1,25). Таким образом была доказана положительная связь между воздействием алюминия, связанного с вакцинами, и персистирующей астмой [14]. В 2020 году было опубликовано исследование [32], которое выявило гораздо более высокую анемию у вакцинированных детей по сравнению с полностью невакцинированными детьми, что связывается со свойством алюминия связываться с трансферрином. Связанный с алюминием трансферрин блокирует необходимое отложение в костях пищевого железа [34]. Все эти исследования показывают, что влияние вводимого алюминия на здоровье человека является обоснованной проблемой, и поэтому стоит изучить графики вакцинации, направленные на минимизацию воздействия вводимого алюминия [13]. Как показано в работе *McFarland et al.* (2020), согласно педиатрическому графику Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (США), дети получают больше алюминия из вакцин, чем из любого пищевого источника или из воды, причём в течение первого года они находятся в состоянии алюминиевой токсичности 100% дней. Эти проблемы могут быть решены только путём пересмотра использования алюминия в педиатрических вакцинах [34].

По данным, представленным в табл. 1, отчётливо видно, что в России, в соответствии с национальным календарём профилактических прививок, ребёнок получает 4,345 мг алюминия. Существующая официальная точка зрения о том, что вакцины оказывают глубокое влияние на глобальное здравоохранение, никак не может отменить всё ещё сохраняющиеся вопросы об их потенциальной критической роли с точки зрения развития аутоиммунных или других побочных реакций. Вопросы внимательного отношения к количеству алюминия в вакцинах, которые вводятся детям до 2-ух лет поднимались и ранее [31]. Чтобы ответить на эти вопросы, некоторые компоненты вакцины, такие как иммуногены и адъюванты, требуют критической оценки в разделе применения у здоровых людей, а также их биобезопасности в ближайшей и отдалённой перспективе.

Выводы:

1. Многочисленные исследования доказывают, что алюминий и его соединения оказывают токсическое действие на органы и ткани в организме человека. При хроническом поступлении алюминия и его соединений в нано-дозировке происходит кумулятивный эффект, который приводит к выраженной клинической картине нейродегенеративных заболеваний.
2. Учитывая данные из отечественных и зарубежных источников о негативном влиянии алюминия и его соединений, содержащихся в медицинских препаратах, необходимо провести широкомасштабные исследования для подтверждения или исключения взаимосвязи влияния алюминия и его соединений на когнитивные и нейродегенеративные болезни у детей и взрослых.

Литература

1. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ // Экология человека. 2020. № 3. С. 47–53.
2. Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М., Сибирцев Р.С. Исследование и оценка острой токсичности и кумулятивных свойств нанодисперсного оксида алюминия при пероральном поступлении

// Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2018. Вып. 3. С. 313–317. DOI: 10.17072/1994-9952-2018-3-313-317.

3. Кутай В.Е., Цыганков В.Ю. Физико-химические свойства и распространение алюминия в окружающей среде, влияния на живые организмы, снижение его токсического действия // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 2. С. 25–36.

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435)

5. Флюрик С.В., Дремза И.К. Механизм митохондриальной дисфункции нейронов при воздействии мышьяка и алюминия (обзор) // Вестник ВГМУ. 2022. Т. 21, №2. С. 7–14.

6. Aboelwafa H.R., El-Kott A.F., Abd-Ella E.M., Yousef H.N. The possible neuroprotective effect of silymarin against aluminum chloride-prompted Alzheimer's-like disease in rats // Brain Sci. 2020. Vol.10(9). P. 628. DOI: 10.3390/brainsci10090628.

7. Alasfar R.H., Isaifan R.J. Aluminum environmental pollution: the silent killer // Environ Sci Pollut Res Int. 2021. № 28(33). P. 44587–44597. DOI: 10.1007/s11356-021-14700-0.

8. Badawoud M.H., Abdel-Aziz G., El-Fark M.M., Badawoud H.M. The Effect of Aluminum Exposure on Maternal Health and Fetal Growth in Rats // Cureus. 2022. № 14(11)e31775. DOI: 10.7759/cureus.31775.

9. Bagepally B.S., Balachandar R., Kalahasthi R., Tripathi R., Haridoss M. Association between aluminium exposure and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis // Chemosphere. 2021. Vol. 268. P. 128831

10. Bittencourt L.O., Damasceno-Silva R.D., Aragão W.A.B., Eiró-Quirino L., Oliveira A.C.A., Fernandes R.M., Freire M.A.M., Cartágenes S.C., Dionizio A., Buzalaf M.A.R. Global Proteomic Profile of Aluminum-Induced Hippocampal Impairments in Rats: Are Low Doses of Aluminum Really Safe? // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23. P. 12523.

11. Bjorklund G., Skalny A.V., Rahman Md.M., Dadar M., Yassa H.A.,Aaseth J., Chirumbolo S., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder // Environ. Res. 2018. Vol. 166. P. 234–250.

12. Cheng D., Zhang X., Tang J., Kong Y., Wang X., Wang S. Chlorogenic acid protects against aluminum toxicity via MAPK/Akt signaling pathway in murine RAW264.7 macrophages // Journal of Inorganic Biochemistry. 2019. Vol. 190. P. 113–120.

13. Cr´epeaux G., Authier F.J., Exley C., Luj´an L., Gherardi R.K. The role of aluminum adjuvants in vaccines raises issues that deserve independent, rigorous and honest science // J. Trace Elem. Med. Biol. 2020. Vol. 62. P. 126632.

14. Daley M.F., Reifler L.M., Glanz J.M.., Hambidge S.J., Getahun D., Irving S.A., Nordin J.D., McClure D.L., Klein N.P., Jackson M.L., Kamidani S., Duffy J., DeStefano F. Association Between Aluminum Exposure From Vaccines Before Age 24 Months and Persistent Asthma at Age 24 to 59 Months // Acad Pediatr. 2022. P. 1876–2859. DOI: 10.1016/j.acap.2022.08.006.

15. Dey M., Singh R.K. Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer's disease // Toxicol Mech Methods. 2022. Vol. 32. №8. P. 616–627. DOI: 10.1080/15376516.2022.2058898.

16. El-Demerdash F.M., Hussien D.M., Ghanem N.F., Al-Farga A.M. Bromelain Modulates Liver Injury, Hematological, Molecular, and Biochemical Perturbations Induced by Aluminum via Oxidative Stress Inhibition // Biomed. Res. Int. 2022. Vol.21. P. 5342559. DOI: 10.1155/2022/5342559.

17. Exley C., Clarkson E. Aluminium in Human Brain Tissue from Donors without Neurodegenerative Disease: A Comparison with Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis and Autism // Sci. Rep. 2020. № 10. P. 1–7.

18. Exley C., Mold M.J. Aluminium in human brain tissue: how much is too much? // J. Biol. Inorg. Chem. 2019. Vol.24, №8. P. 1279–1282. DOI:10.1007/s00775-019-01710-0.

19. Fernandes R.M., Corrêa M.G., Aragão W.A.B., Nascimento P.C., Cartágenes S.C., Rodrigues C.A., Sarmiento L.F., Monteiro M.C., do Maia C.S.F., Crespo-López M.E. Preclinical Evidences of Aluminum-Induced Neurotoxicity in Hippocampus and Pre-Frontal Cortex of Rats Exposed to Low Doses // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2020. Vol. 206. P. 111–139.

20. Hamza F.B., Abdul Hussain Al-Tememy H., Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice // Arch Razi Inst. 2022. Vol.77, №1. P. 221–228. DOI:10.22092/ARI.2021.356418.1839.

21. Hosseini-Sharifabad A., Rabbani M., Seyed-Yousefi Y., Safavi M. Magnesium increases the protective effect of citicoline on aluminum chloride-induced cognitive impairment // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2020. Vol.18(2). P. 241–248. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.2.241.

22. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation // J. Mol. Biol. 2019. № 431. P. 1843–1868.

23. Huang T., Guo W., Wang. Y. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle–Induced Impairment of Learning and Memory in Mice // Neurotox. Res. 2020. Vol. 39, №2. P. 378–391.

24. Igbokwe I.O., Igwenagu E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects // Interdiscip Toxicol. 2019. Vol.12, №2 P. 45–70. DOI: 10.2478/intox-2019-0007.

25. Jeong C.H., Kwon H.C., Kim D.H., Cheng W.N., Kang S., Shin D.M., Yune J.H., Yoon J.E., Chang Y.H., Sohn H. Effects of Aluminum on the Integrity of the Intestinal Epithelium: An in Vitro and in Vivo Study // Environ. Health Perspect. 2020. № 128(1). P. 017013(1-12).

26. Khalid A., Abbasi U.A., Amber S., Sumera., Mirza F.J., Asif M., Javed A., Zahid S. Methylphenidate and Rosmarinus officinalis improves cognition and regulates inflammation and synaptic gene expression in AlCl3-induced neurotoxicity mouse model // Mol. Biol. Rep. 2020. Vol.47, №10. P. 7861–7870. DOI: 10.1007/s11033-020-05864-y.

27. Kozima E.T., Souza A.B.F., Castro T.F., Matos N.A., Philips N.E., Costa G.P., Talvani A., Cangussú S.D., Bezerra F.S. Aluminum hydroxide nebulization-induced redox imbalance and acute lung inflammation in mice // Exp. Lung Res. 2020. Vol. 46(3-4). P. 64–74. DOI: 10.1080/01902148.2020.1728595.

28. Liu W., Liu J., Gao J., Duan X., Zhang L. Effects of Subchronic Aluminum Exposure on Learning, Memory, and Neurotrophic Factors in Rats // Neurotox. Res. 2022. Vol.40(6). P. 2046–2060. DOI: 10.1007/s12640-022-00599-z.

29. Liu L., Liu Y., Zhao J. Neuroprotective effects of D-(-)-quinic acid on aluminum chloride-induced dementia in rats // Evid. Based Complement Alternat. Med. 2020. №1. P. 10–12. DOI: 10.1155/2020/5602597.

30. Lukiw W., Kruck T., Percy M., Pogue A., Alexandrov P., Walsh W., Sharfman N., Jaber V., Zhao Y., Li W. Aluminum in Neurological Disease A 36 Year Multicenter Study // J. Alzheimer's Dis. Parkinsonism. 2019. № 8. P. 457.

31. Lyons-Weiler J., Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum // J Trace Elem Med Biol. 2018. № 48. P. 67–73. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.025.

32. Lyons-Weiler J., Thomas P. Relative incidence of office visits and cumulative rates of billed diagnoses along the axis of vaccination // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. №1. P. 8674.

33. Malik N., Amber S., Zahid S. Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in AlCl3-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease // Front Pharmacol. 2022. Vol.12. P. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.943163

34. McFarland G., La Joie E., Thomas P., Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation // J. Trace Elem. Med. Biol. 2020. № 58. P. 126444. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126444.

35. Martinez C.S., Vera G., Ocio J.A.U., Peçanha F.M., Vassallo D.V., Miguel M., Wiggers G.A. Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes peripheral dysfunction in rats // J. Inorg. Biochem. 2018. № 181. P. 169–176. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011.

36. Mold M., Chmielecka A., Rodriguez M.R.R., Thom F., Linhart C., King A., Exley C. Aluminium in Brain Tissue in Multiple Sclerosis // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2018. Vol.18, №15(8). P. 1777. DOI: 10.3390/ijerph15081777.

37. Mold M., Cottle J., Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: A case report from Camelford // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2019. Vol.16, №12. P. 2129. DOI: 10.3390/ijerph16122129.

38. Mold M., O'Farrell A., Morris B., Exley C. Aluminum and Neurofibrillary Tangle Co-Localization in Familial Alzheimer's Disease and Related Neurological Disorders // J. Alzheimer's Dis. 2020. Vol.78. P. 139.

39. Mold M., Umar D., King A., Exley C. Aluminium in brain tissue in autism // J. Trace Elem. Med. Biol. 2018. Vol.46. P. 76–82.

40. Nie J. Exposure to aluminum in daily life and Alzheimer's disease // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. Vol.1091. P. 99–111. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_6

41. Niebla-Canelo D., Gutiérrez-Fernández A.J., Rubio-Armendáriz C., Hardisson A. Toxic Metals (Al, Cd, and Pb) in Instant Soups: An Assessment of Dietary Intake // Foods. 2022. Vol. 11. P. 3810.

42. Niu Q. Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Health of Human Being // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. Vol.1091. P. 1–31. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_1.

43. Redgrove J., Rodriguez I., Mahadevan-Bava S., Exley C. Prescription infant formulas are contaminated with aluminium // Int J Environ Res Public Health. 2019. Vol.16, №5. P. 899. DOI:10.3390/ijerph16050899.

44. Principi N., Esposito S. Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem? // Vaccine. 2018. Vol. 36(39). P. 5825–5831. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.036.

45. Skalny A.V., Aschner M., Jiang Y., Gluhcheva Y.G., Tizabi Y., Lobinski R., Tinkov A.A. Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies // Adv. Neurotoxicol. 2021. Vol.5. P. 1–34. DOI: 10.1016/bs.ant.2020.12.001.

46. Souza-Monteiro D., Guerra M.C.D.S., Bittencourt L.O., Aragão W.A.B., Dionizio A., Silveira F.M., Buzalaf M.A.R., Martins M.D., Crespo-Lopez M.E., Lima R.R. Salivary Glands after Prolonged Aluminum Ex-

posure: Proteomic Approach Underlying Biochemical and Morphological Impairments in Rats // Int. J. Mol. Sci. 2022. № 23. P. 2251.

47. Sun W., Li J., Li X., Chen X., Mei Y., Yang Y. An L. Aluminium oxide nanoparticles compromise spatial memory performance and proBDNF-mediated neuronal function in the hippocampus of rats // Part Fibre Toxicol. 2022. Vol.10, №19(1). P. 34. DOI: 10.1186/s12989-022-00477-8.

48. Tietz T., Lenzner A., Kolbaum A.E. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population // Arch Toxicol. 2019. Vol. 93(12). P. 3503–3521. DOI: 10.1007/s00204-019-02599-z.

49. Usman I.M., Adebisi S.S., Musa S.A., Iliya I.A., Ochieng J.J., Ivang A.E., Peter A.B., Okesina A.A. Neurobehavioral and Immunohistochemical Studies of the Cerebral Cortex Following Treatment with Ethyl Acetate Leaf Fraction of Tamarindus indica During Prenatal Aluminum Chloride Exposure in Wistar Rats // J. Exp. Pharmacol. 2022. Vol.20, №14. P. 275–289. DOI: 10.2147/JEP.S369631.

50. Wang B., Wu C., Cui L., Wang H, Liu Y., Cui W. Dietary aluminium intake disrupts the overall structure of gut microbiota in Wistar rats // Food Sci. Nutr. 2022. Vol.10(11). P. 3574–3584. DOI: 10.1002/fsn3.2955.

51. Wang L. Entry and deposit of aluminum in the brain // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. Vol.1091. P. 39–51. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_3.

52. Willhite C.C., Karyakina N.A., Nordheim E., Arnold I., Armstrong V., Momoli F., Shilnikova N.S., Yenugadhati N., Krewski D. The REACH registration process: A case study of metallic aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide // NeuroToxicology. 2021. Vol. 83. P. 166–178.

53. Zhang H., Wang P., Yu W., Yu K., Cao Z., Xu F., Yang X., Song M., Li Y.Aluminum trichloride-induced hippocampal inflammatory lesions are associated with IL-1β-activated IL-1 signaling pathway in developing rats // Chemosphere. 2018. №1. P. 170–178

54. Zhang H., Wei M., Lu X., Sun Q., Wang C., Zhang J., Fan H. Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1β/JNK signaling pathway // Science of The Total Environment. 2020. Vol.715. P. 136942.

References

1. Zajceva NV, Zemljanova MA, Kol'dibekova JuV, Peskova EV. Nekotorye aspekty razvi-tija nejrotoksicheskih jeffektov pri vozdejstvii nejrotropnyh himicheskih veshhestv [Some aspects of the development of neurotoxic effects when exposed to neurotropic chemicals]. Jekologija cheloveka. 2020;3:47-53.

2. Zemljanova MA, Stepankov MS, Ignatova AM, Sibircev RS. Issledovanie i ocenka ostroj toksichnosti i kumuljativnyh svojstv nanodispersnogo oksida aljuminija pri peroral'nom postuplenii. Vestnik Permskogo universiteta [Investigation and evaluation of acute toxicity and cumulative properties of nanodispersed aluminum oxide at oral admission]. Ser. Biologija. 2018;3:313-7. DOI: 10.17072/1994-9952- 2018-3-313-317.

3. Kutaj VE, Cygankov VJu. Fiziko-himicheskie svojstva i rasprostranenie aljuminija v ok-ruzhajushhej srede, vlijanija na zhivye organizmy, snizhenie ego toksicheskogo dejstvija [Physico-chemical properties and distribution of aluminum in the environment, effects on living organisms, reduction of its toxic effect]. Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2021;21(2):25-36.

4. Prikaz Ministerstva zdravoohranenija Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n "Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskih privivok, kalendarja profilakticheskih privivok po jepidemicheskim pokazanijam i porjadka provedenija profilakticheskih privivok" (Zaregistrirovan 20.12.2021 № 66435) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06.12.2021 No. 1122n "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations"]

5. Fljurik SV, Dremza IK. Mehanizm mitohondrial'noj disfunkcii nejronov pri vozdejstvii mysh'jaka i aljuminija (obzor) [Mechanism of mitochondrial dysfunction of neurons under the influence of arsenic and aluminum (review)]. Vestnik VGMU. 2022;21(2):7-14.

6. Aboelwafa HR, El-Kott AF, Abd-Ella EM, Yousef HN. The possible neuroprotective effect of silymarin against aluminum chloride-prompted Alzheimer's-like disease in rats. Brain Sci. 2020;10(9):628. DOI: 10.3390/brainsci10090628.

7. Alasfar RH, Isaifan RJ. Aluminum environmental pollution: the silent killer. Environ Sci Pollut Res Int. 2021;28(33):44587-97. DOI: 10.1007/s11356-021-14700-0.

8. Badawoud MH, Abdel-Aziz G, El-Fark MM, Badawoud HM. The Effect of Aluminum Exposure on Maternal Health and Fetal Growth in Rats. Cureus. 2022;14(11)e31775. DOI: 10.7759/cureus.31775.

9. Bagepally BS, Balachandar R, Kalahasthi R, Tripathi R, Haridoss M. Association between aluminium exposure and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis. Chemosphere. 2021;268:128831

10. Bittencourt LO, Damasceno-Silva RD, Aragão WAB, Eiró-Quirino L, Oliveira ACA, Fernandes RM, Freire MAM, Cartágenes SC, Dionizio A, Buzalaf MAR. Global Proteomic Profile of Aluminum-Induced Hippocampal Impairments in Rats: Are Low Doses of Aluminum Really Safe? Int. J. Mol. Sci. 2022;23:12523.

11. Bjorklund G, Skalny AV, Rahman MdM, Dadar M, Yassa HA, Aaseth J, Chirumbolo S, Skalnaya MG, Tinkov AA. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder. Environ. Res. 2018;166:234-50.

12. Cheng D, Zhang X, Tang J, Kong Y, Wang X, Wang S. Chlorogenic acid protects against aluminum toxicity via MAPK/Akt signaling pathway in murine RAW264.7 macrophages. Journal of Inorganic Biochemistry. 2019;190:113-20.
13. Cr´epeaux G, Authier FJ, Exley C, Luj´an L, Gherardi RK. The role of aluminum adjuvants in vaccines raises issues that deserve independent, rigorous and honest science. J. Trace Elem. Med. Biol. 2020;62:126632.
14. Daley MF, Reifler LM, Glanz JM, Hambidge SJ, Getahun D, Irving SA, Nordin JD, McClure DL, Klein NP, Jackson ML, Kamidani S, Duffy J, DeStefano F. Association Between Alu-minum Exposure From Vaccines Before Age 24 Months and Persistent Asthma at Age 24 to 59 Months. Acad Pediatr. 2022:1876-2859. DOI: 10.1016/j.acap.2022.08.006.
15. Dey M, Singh RK. Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer's disease. Toxicol Mech Methods. 2022;32(8):616-27. DOI: 10.1080/15376516.2022.2058898.
16. El-Demerdash FM, Hussien DM, Ghanem NF, Al-Farga AM. Bromelain Modulates Liver Injury, Hematological, Molecular, and Biochemical Perturbations Induced by Aluminum via Oxidative Stress Inhibition. Biomed. Res. Int. 2022;21:5342559. DOI: 10.1155/2022/5342559.
17. Exley C, Clarkson E. Aluminium in Human Brain Tissue from Donors without Neurodegenerative Disease: A Comparison with Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis and Autism. Sci. Rep. 2020;10:1-7.
18. Exley C, Mold MJ. Aluminium in human brain tissue: how much is too much? J. Biol. Inorg. Chem. 2019;24(8):1279-82. DOI:10.1007/s00775-019-01710-0.
19. Fernandes RM, Corrêa MG, Aragão WAB, Nascimento PC, Cartágenes SC, Rodrigues CA, Sarmiento LF, Monteiro MC, do Maia CSF, Crespo-López ME. Preclinical Evidences of Aluminum-Induced Neurotoxicity in Hippocampus and Pre-Frontal Cortex of Rats Exposed to Low Doses. Ecotoxicol. Environ. Saf. 2020;206:111-39.
20. Hamza FB, Abdul Hussain Al-Tememy H, Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice. Arch Razi Inst. 2022;77(1):221-8. DOI:10.22092/ARI.2021.356418.1839.
21. Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Seyed-Yousefi Y, Safavi M. Magnesium increases the protective effect of citicoline on aluminum chloride-induced cognitive impairment. Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2020;18(2):241-8. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.2.241.
22. Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. J. Mol. Biol. 2019;431:1843-68.
23. Huang T, Guo W, Wang Y. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle–Induced Impairment of Learning and Memory in Mice. Neurotox. Res. 2020;39(2):378-91.
24. Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. Interdiscip Toxicol. 2019;12(2):45-70. DOI: 10.2478/intox-2019-0007.
25. Jeong CH, Kwon HC, Kim DH, Cheng WN, Kang S, Shin DM, Yune JH, Yoon JE, Chang YH, Sohn H. Effects of Aluminum on the Integrity of the Intestinal Epithelium: An in Vitro and in Vivo Study. Environ. Health Perspect. 2020;128(1):017013(1-12).
26. Khalid A, Abbasi UA, Amber S, Sumera, Mirza FJ, Asif M, Javed A, Zahid S. Methylphenidate and Rosmarinus officinalis improves cognition and regulates inflammation and synaptic gene expression in AlCl3-induced neurotoxicity mouse model. Mol. Biol. Rep. 2020;47(10):7861-70. DOI: 10.1007/s11033-020-05864-y.
27. Kozima ET, Souza ABF, Castro TF, Matos NA, Philips NE, Costa GP, Talvani A, Cangussú SD, Bezerra FS. Aluminum hydroxide nebulization-induced redox imbalance and acute lung inflammation in mice. Exp. Lung Res. 2020;46(3-4):64-74. DOI: 10.1080/01902148.2020.1728595.
28. Liu W, Liu J, Gao J, Duan X, Zhang L. Effects of Subchronic Aluminum Exposure on Learning, Memory, and Neurotrophic Factors in Rats. Neurotox. Res. 2022;40(6):2046-60. DOI: 10.1007/s12640-022-00599-z.
29. Liu L, Liu Y, Zhao J. Neuroprotective effects of D-(-)-quinic acid on aluminum chloride-induced dementia in rats. Evid. Based Complement Alternat. Med. 2020;1:10-2. DOI: 10.1155/2020/5602597.
30. Lukiw W, Kruck T, Percy M, Pogue A, Alexandrov P, Walsh W, Sharfman N, Jaber V, Zhao Y, Li W. Aluminum in Neurological Disease A 36 Year Multicenter Study. J. Alzheimer's Dis. Parkinson-ism. 2019;8:457.
31. Lyons-Weiler J, Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. J Trace Elem Med Biol. 2018;48:67-73. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.025.
32. Lyons-Weiler J, Thomas P. Relative incidence of office visits and cumulative rates of billed diagnoses along the axis of vaccination. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;8674.
33. Malik N, Amber S, Zahid S. Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in AlCl3-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. Front Pharmacol. 2022;12(13). DOI: 10.3389/fphar.2022.943163
34. McFarland G, La Joie E, Thomas P, Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation. J. Trace Elem. Med. Biol. 2020;58:126444. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126444.
35. Martinez CS, Vera G, Ocio JAU, Peçanha FM, Vassallo DV, Miguel M, Wiggers GA. Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes peripheral dysfunction in rats. J. Inorg. Biochem. 2018;181:169-76. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011.

36. Mold M, Chmielecka A, Rodriguez MRR, Thom F, Linhart C, King A, Exley C. Aluminium in Brain Tissue in Multiple Sclerosis. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2018;18(8):1777. DOI: 10.3390/ijerph15081777.
37. Mold M, Cottle J, Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: A case report from Camelford. Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2019;16(12):2129. DOI: 10.3390/ijerph16122129.
38. Mold M, O'Farrell A, Morris B, Exley C. Aluminum and Neurofibrillary Tangle Co-Localization in Familial Alzheimer's Disease and Related Neurological Disorders. J. Alzheimer's Dis. 2020;78:139.
39. Mold M, Umar D, King A, Exley C. Aluminium in brain tissue in autism. J. Trace Elem. Med. Biol. 2018;46:76-82.
40. Nie J. Exposure to aluminum in daily life and Alzheimer's disease. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1091:99-111. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_6
41. Niebla-Canelo D, Gutiérrez-Fernández AJ, Rubio-Armendáriz C, Hardisson A. Toxic Metals (Al, Cd, and Pb) in Instant Soups: An Assessment of Dietary Intake. Foods. 2022:11:3810.
42. Niu Q. Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Health of Human Being. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1091:1-31. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_1.
43. Redgrove J, Rodriguez I, Mahadevan-Bava S, Exley C. Prescription infant formulas are contaminated with aluminium. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(5):899. DOI:10.3390/ijerph16050899.
44. Principi N, Esposito S. Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem? Vaccine. 2018; 36(39):5825-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.036.
45. Skalny AV, Aschner M, Jiang Y, Gluhcheva YG, Tizabi Y, Lobinski R, Tinkov AA. Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies. Adv. Neurotoxicol. 2021;5:1-34. DOI: 10.1016/bs.ant.2020.12.001.
46. Souza-Monteiro D, Guerra MCDS, Bittencourt LO, Aragão WAB, Dionizio A, Silveira FM, Buzalaf MAR, Martins MD, Crespo-Lopez ME, Lima RR. Salivary Glands after Prolonged Aluminum Exposure: Proteomic Approach Underlying Biochemical and Morphological Impairments in Rats. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:2251.
47. Sun W, Li J, Li X, Chen X, Mei Y, Yang Y. An L. Aluminium oxide nanoparticles compromise spatial memory performance and proBDNF-mediated neuronal function in the hippocampus of rats. Part Fibre Toxicol. 2022;10(1):34. DOI: 10.1186/s12989-022-00477-8.
48. Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. Arch Toxicol. 2019;93(12):3503-21. DOI: 10.1007/s00204-019-02599-z.
49. Usman IM, Adebisi SS, Musa SA, Iliya IA, Ochieng JJ, Ivang AE, Peter AB, Okesina AA. Neurobehavioral and Immunohistochemical Studies of the Cerebral Cortex Following Treatment with Ethyl Acetate Leaf Fraction of Tamarindus indica During Prenatal Aluminum Chloride Exposure in Wistar Rats. J. Exp. Pharmacol. 2022;20(14):275-89. DOI: 10.2147/JEP.S369631.
50. Wang B, Wu C, Cui L, Wang H, Liu Y, Cui W. Dietary aluminium intake disrupts the overall structure of gut microbiota in Wistar rats. Food Sci. Nutr. 2022;10(11):3574-84. DOI: 10.1002/fsn3.2955.
51. Wang L. Entry and deposit of aluminum in the brain. Adv. Exp. Med. Biol. 2018;1091:39-51. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_3.
52. Willhite CC, Karyakina NA, Nordheim E, Arnold I, Armstrong V, Momoli F, Shilnikova NS, Yenugadhati N, Krewski D. The REACH registration process: A case study of metallic aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide. NeuroToxicology. 2021;83:166-78.
53. Zhang H, Wang P, Yu W, Yu K, Cao Z, Xu F, Yang X, Song M, Li Y. Aluminum trichloride-induced hippocampal inflammatory lesions are associated with IL-1β-activated IL-1 signaling pathway in developing rats. Chemosphere. 2018;1:170-8
54. Zhang H, Wei M, Lu X, Sun Q, Wang C, Zhang J, Fan H. Aluminum trichloride caused hippo-campal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1β/JNK signaling pathway. Science of The Total Environment. 2020;715:136942.

Библиографическая ссылка:
Скупневский С.В., Иванов Д.В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-7.pdf (дата обращения: 07.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7. EDN VGRXRM*
Bibliographic reference:
Skupnevskiy SV, Ivanov DV. Vozdejstvie aljuminija i ego soedinenij na funkcii organov i tkanej cheloveka (obzornaja stat'ja) [The effect of aluminum and its compounds on the functions of human organs and tissues (review article)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 07];1 [about 15 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-7.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7. EDN VGRXRM
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf
**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 614.35; 614.275; 615.375 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-8 EDN IPAMUZ **

О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (научный обзор литературы)

А.А. РЕДЬКО*, Д.В. ИВАНОВ**

** Санкт-Петербургская профессиональная ассоциация медицинских работников, Северный проспект, д. 1, г. Санкт-Петербург, 194354, Россия*
***ФГБУН Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания, ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru*

Аннотация. ***Введение.*** Экспоненциальный рост интереса к вопросам вакцинации не только среди клиницистов, учёных, но и среди населения в мире, начался в 2020 году. Проведен сравнительный анализ смертности от вирусных инфекций, данные по новой коронавирусной инфекции собирались и анализировались. Рассмотрены причины смертности, проведён анализ, выполнено сравнение по годам. ***Цель обзора –*** провести анализ опубликованных данных, имеющихся на момент написания статьи, посвящённых механизму действия препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции. ***Материалы и методы исследования.*** Проведён анализ доступной медицинской литературы в поисковых базах *e-library, PubMed* и др. ***Обсуждение результатов.*** Вспышка новой коронавирусной инфекции внесла значительные изменения в организацию оказания медицинской помощи инфекционным больным, резкое изменение уклада привычного образа жизни миллиардов людей на планете и абсолютно новые подходы к профилактике вирусных инфекций. Произошли подмены основных понятий. На фармацевтическом рынке появились новые иммунобиологические препараты, которые принудительно вводились в людей. Особенностью данных препаратов является то, что они не прошли полный цикл исследований, не были изучены отдалённые последствия. Это стало возможным из-за введения процедуры регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. В статье рассматриваются механизмы действия препаратов, применяемых для профилактических целей против новой коронавирусной инфекции. Подробно разобрано патологическое, негативное воздействие на органы и функционирование систем у людей, которым ввели данные препараты. ***Заключение.*** Необходимы широкомасштабные независимые исследования по анализу изменения здоровья в популяции, после применения препаратов с генно-модифицированными субстратами, наноструктурами и дополнительными химическими элементами. Для предотвращения увеличения серьёзных побочных действий, роста осложнений после введения препаратов на основе мРНК/ДНК и до получения результатов широкомасштабного исследования ввести мораторий на массовое применение препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: вакцинация, иммунобиологические препараты, мРНК, спайк-белок, осложнения.

ABOUT MECHANISM OF ACTION OF MODERN IMMUNOBIOLOGICAL MEDICATIONS (scientific review of the literature)

A.A. REDKO*, D.V. IVANOV**

** "St. Petersburg Professional Association of Medical Workers", Severny Prospekt, 1, St. Petersburg, 194354, Russia*
***Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences and the Government of RSO-Alania, Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, RSO-Alania, 362025, e-mail: doctor_ivanov@inbox.ru*

Abstract: ***Introduction.*** The exponential growth of interest in vaccination issues not only among clinicians, scientists, but also among the world's population began in 2020. A comparative analysis of mortality from viral infections was carried out, data on a new coronavirus infection were collected and analyzed. The causes of mortality are considered, an analysis is carried out, a comparison is made by year. The purpose of the review is to analyze the published data available at the time of writing on the mechanism of action of drugs for the prevention of a new coronavirus infection. ***Materials and methods:*** The analysis of available medical literature in the search databases e-library, PubMed, etc. Discussion of the results. The outbreak of a new coronavirus infection has made significant changes in the organization of medical care for infectious patients, a sharp change in the way of habitual lifestyle of billions of people on the planet and completely new approaches to the prevention of

viral infections. There have been substitutions of basic concepts. New immunobiological drugs appeared on the pharmaceutical market, which were forcibly injected into people. The peculiarity of these drugs is that they have not passed a full cycle of studies, the long-term effects have not been studied. This became possible due to the introduction of the procedure for registration of drugs intended for use in conditions of threat of occurrence, occurrence and liquidation of emergency situations. The article discusses the mechanisms of action of drugs used for preventive purposes against a new coronavirus infection. The pathological, negative effects on organs and functioning of systems in people who have been injected with these drugs are analyzed in detail. ***Conclusion.*** The necessary large-scale independent studies to analyze changes in health in the population, after the use of drugs with genetically modified substrates, nanostructures and additional chemical elements. To prevent an increase in serious side effects, an increase in complications after the administration of mRNA/DNA-based drugs and before receiving the results of a large-scale study, introduce a moratorium on the mass use of drugs for the prevention of a new coronavirus infection.

Keywords: vaccination, immunobiological medications, mRNA, spike-protein, complications.

Введение. Начало 2020 года ознаменовалось стремительным распространением новой коронавирусной инфекции *COVID-19* в Азии, Америке, Европе и активным заносом возбудителя заболевания на территорию Российской Федерации. Считается, что первая вспышка *COVID-19* произошла в декабре 2019 года в Китайской Народной Республике с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – *SARS-CoV-2*. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. дала официальное название новому инфекционному заболеванию – *COVID-19* («*Coronavirus disease 2019*»). Коронавирусы представляют собой семейство вирусов диаметром 80-229 нм, включающее около 37 видов возбудителей в двух подсемействах, которые поражают человека, кошек, птиц, собак, крупный рогатый скот и свиней. Впервые вирус был выделен в 1965 г. у пациента с острым ринитом. У человека известно четыре типа коронавирусов: *229E, OC43, NL63, HKU1*, которые часто ассоциируются с лёгкой инфекцией верхних дыхательных путей. Известен также серотип *SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome),* вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром, и *MERS-CoV* (*Middle East Respiratory Syndrome*), вызвавший респираторный синдром на Ближнем Востоке. В настоящее время считается, что коронавирусы обусловливают от 3 до 20% всех случаев *острой респираторной вирусной инфекции* (ОРВИ) и проявляются, по большей части, поражением верхних дыхательных путей. В последнее время отмечены коронавирусные гастроэнтериты, что существенно меняет представление о тропности этих вирусов. Проведенный сравнительный анализ летальности от вирусных инфекций показал, что сезонный (обычный) грипп приводит к смертности 0,01%, у пожилых до 2%, *SARS-CoV* (тяжелый острый респираторный синдром 2003 года) – 10%, *MERS-CoV* (ближневосточный респираторный синдром 2012 года) – 34%, «свиной» грипп 2009-2010 годов – 0,02% [1, 7, 97].

Вопросы смертности от новой коронавирусной инфекции собирались и анализировались. Рассмотрены причины смертности, проведён анализ, выполнено сравнение по годам [2, 8, 9, 11-19]. На фоне постоянно нагнетаемой негативной информационной повестки о новой коронавирусной инфекции, похожую на истерию, начали активно убеждать население, что единственным способом остановить рост случаев заболевания является только вакцинация. При этом абсолютно игнорировались вопросы о фактах, демонстрирующих неестественное (искусственное) возникновение и распространение инфекции [3, 9, 10].

Цель исследования – провести анализ опубликованных данных, имеющихся на момент написания статьи, посвящённых механизму действия препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Проведён анализ доступной медицинской литературы в поисковых базах *e-library, PubMed* и др.

Результаты и их обсуждение. При введении сочетания слов «*COVID-19 Vaccine*» в поисковой базе *PubMed* появляется порядка 34 тыс. научных работ. Причём распределение по годам 2020 год – 3454 опубликованных работы, 2021 год – 14105 и в 22 году было опубликована уже 18671 работа. Отмечается тренд на увеличение и ожидать снижение его в ближайшие годы вряд ли придётся. Становится ясно, что уже опубликовано много статей в престижных научно-медицинских журналах, и постоянно появляются новые работы, посвящённые рассмотрению действия препаратов, используемых при новой коронавирусной инфекции. Необходимо сразу чётко разобрать понятийный аппарат, чтобы не возникало двусмысленных чтений или трактовок. Во-первых, важно дать определение что такое *медицинские иммунобиологические препараты* (МИБП). МИБП – это препараты, предназначенные для специфической профилактики, диагностики и лечения инфекционных, паразитарных болезней и аллергических состояний: вакцины, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины, сыворотки, бактериофаги, эубиотики, аллергены, диагностические препараты, питательные среды, иммуномодуляторы бактериального происхождения и на основе экстрактов органов и тканей. Таким образом, понятие вакцина вошла в группу этих препаратов,

но это не говорит о том, что МИБП являются вакцинами. Вакцина – это ослабленный или убитый патоген, который вводится в организм для формирования иммунитета. К данному определению привыкло большинство населения на планете. Однако, перед выполнением процедуры по введению препаратов, призванных служить профилактике заболевания *COVID-19*, никто не проводит разъяснительной работы о том, что это векторные, двухкомпонентные препараты на основе аденовируса, созданные искусственным способом, а не ослабленный или убитый патоген. В данном контексте рассматривается препарат «Гам-Ковид-Вак». Аденовирус используется как носитель и несёт на себе только малую часть (ген), создающий *спайк-белок* патогена, который вызывает новую коронавирусную инфекцию. Даже при простом рассмотрении, не углубляясь сильно в подробности становится ясно, что большая часть синтетического препарата составляет аденовирус, но не коронавирус. Об этом однозначно написано в инструкции к препарату [76].

Полностью механизм действия во многих случаях не известен (не опубликован). Справедливо полагается, что масштаб применения экспериментальных инъекций – значителен. Сообщается, что эксперименту уже подверглись около пяти с половиной миллиардов жителей планеты, а это требует – исключительно тщательного и всестороннего анализа таких механизмов, а также оценки последствий применения, проработку и подготовку мер, которые могут понадобиться для купирования негативных эффектов, которые вполне ожидаемы. Это связано с тем, что новые экспериментальные препараты – это технологии генной терапии. До настоящего времени не известно, как будут сказываться на иммунитете последствия введения генных препаратов. В Большой медицинской энциклопедии даётся следующее определение иммунитету (лат. *immunitas* освобождение, избавление от чего-либо) – невосприимчивость организма к инфекционным и неинфекционным агентам и веществам, обладающим чужеродными антигенными свойствами. В течение долгого времени под иммунитетом понимали невосприимчивость организма к заразным болезням. Такого мнения придерживался и И.И. Мечников (1903), который писал: «Под невосприимчивостью к заразным болезням надо понимать общую систему явлений, благодаря которым организм может выдерживать нападение болезнетворных микробов». В дальнейшем понятие «иммунитет» получило более широкое толкование и стало включать состояние невосприимчивости организма не только к микробам, но и к другим патогенным агентам, напр., гельминтам, а также к разнообразным чужеродным антигенным веществам животного или растительного происхождения. Иммунные реакции носят защитный, приспособительный характер и направлены на освобождение организма от чужеродных антигенов, поступающих в него извне и нарушающих постоянство его внутренней среды. Приобретенный иммунитет может развиться в результате перенесённой инфекции или иммунизации. Приобретенный иммунитет, в отличие от видового, по наследству не передается. Одна из главных особенностей приобретенного иммунитета – его строгая специфичность. Различают активно и пассивно приобретенный иммунитет. Активно приобретенный иммунитет может возникать в результате перенесённого клинически выраженного заболевания и в результате латентной инфекции (естественный активно приобретенный иммунитет), а также может быть получен путём вакцинации живыми или убитыми вакцинами (искусственно приобретенный иммунитет) [62]. Анализ данного определения порождает много вопросов в отношении иммунитета и генных, синтетически созданных препаратов, позиционирующих себя как средств профилактики болезней. Получается, что вакцина – это ослабленный или убитый патоген, который вводится в организм для формирования иммунитета, а иммунитет – это невозможность организма заболеть и/или распространять инфекцию. Замена или подмена понятий всегда чревата своими последствиями. До 1 сентября 2021 года Центр по контролю и профилактике заболеваний США (*CDC*) определял вакцину как «продукт, который стимулирует иммунную систему человека вырабатывать иммунитет к определённому заболеванию, защищая человека от этого заболевания». Однако в настоящее время *CDC* заявляет, что вакцина – это всего лишь «препарат, который используется для стимуляции иммунного ответа организма против болезней». В соответствии с новым определением, «вакциной» считается препарат, стимулирующий иммунный ответ (а не «продукт, создающий иммунитет») – таким образом, такие средства, как витамины *C, D*, корень женьшеня, чеснок и т.п. – можно тоже записать в «вакцины», что чрезвычайно некорректно [70]. Вакцинация ранее определялась как «акт введения вакцины в организм для выработки иммунитета к определённому заболеванию», но в настоящее время это просто «акт введения вакцины в организм для обеспечения защиты от определённого заболевания».

Об истории создания мРНК вакцин. В конце 1987 года Роберт Мэлоун провёл эпохальный эксперимент. Он смешал нити мессенджерной РНК с капельками жира, чтобы создать своего рода молекулярный микст. Человеческие клетки, находящиеся в этом генетическом коктейле, поглотили мРНК и начали производить с её помощью белки. Понимая, что это открытие может иметь далеко идущий потенциал в медицине, Мэлоун, аспирант Института биологических исследований Солка в Ла-Хойе, Калифорния, позже сделал несколько заметок, которые подписал и датировал. Если бы клетки могли создавать белки из введённой в них мРНК, писал он 11 января 1988 года, возможно, было бы возможно «рассматривать РНК как лекарство». Другой сотрудник лаборатории Солка тоже подписал эти заметки для потомков. Позже в том же году эксперименты Мэлоуна показали, что эмбрионы лягушек поглощают

такую мРНК. Это был первый случай, когда кто-либо использовал жировые капли, чтобы обеспечить проникновение мРНК в живой организм. По сути своей эти эксперименты стали ступенькой на пути к созданию двух самых важных и прибыльных вакцин в истории человечества: вакцины против *COVID*-19 на основе мРНК, которые были введены миллиардам людей по всему миру. В течение многих лет после экспериментов Мэлоуна, учёные поняли, что мРНК считалась слишком нестабильной и дорогой, чтобы её можно было использовать в качестве лекарства или вакцины. Десятки академических лабораторий и компаний работали над этой идеей, пытаясь найти правильную формулу жиров и нуклеиновых кислот — строительных блоков вакцин с мРНК [38].

Возможности создания вакцины против коронавирусной инфекции для человека исследовались давно. История изучения коронавирусов показывает, что среди поверхностных белков вириона главной мишенью для нейтрализации антителами служат открытые для взаимодействия *S*-протеины (*spike-glycoproteins*), отвечающие за соединение с рецепторами клеток-мишеней. Возможность их связывания и нейтрализации антителами была продемонстрирована на клеточных культурах и на животных в моделях тяжёлого острого респираторного синдрома (*SARS-CoV*) и ближневосточного респираторного синдрома (*MERS-CoV*). Было замечено, что применение анти-*S-IgG* для нейтрализации *MERS-Cov* приводило к закреплению в вирусной популяции клонов с мутациями генов, кодирующих *S*-протеин, и, как следствие, – утрате способности антител к распознаванию *S*-протеинов и нейтрализации коронавируса [20].

К сожалению, появление нераспознаваемых антителами клонов не стало единственным недостатком пассивной иммунотерапии/иммунопрофилактики. Катастрофические последствия применения антител против коронавирусов проявились в форме феномена «антитело-зависимого усиления вирусного проникновения в клетку» (*antibody-dependent enhancement of virus entry*). Суть феномена заключается в том, что некоторые варианты *IgG*-антител способны ускорять процесс заражения коронавирусом за счёт связывания своими *Fab*-фрагментами с *S*-протеином вириона *SARS-CoV*, и другими доменами (*Fc,* либо неустановленными сайтами) с рецепторами (ангиотензин-превращающий фермент 2, дипептидилпептидаза 4, *FcϒR*- рецептор) клеток хозяина. Такая способность антител была продемонстрирована на моделях нескольких коронавирусных инфекций, включая *SARS* и *MERS*. Таким образом, после вакцинации не исключена возможность продукции поликлональных антител, среди которых будут присутствовать варианты, индуцирующие антитело-зависимое усиление заражения клеток вирусами *SARS-CoV-2* [20].

О выраженной изменчивости коронавируса представлены данные на сайте независимой организации *GISAID*. В период с декабря 2019 года по январь 2023 года было получено свыше 3101 геномных разновидностей *hCoV-19* по всему миру из всех стран, Россия не является исключением и также предоставляла соответствующие данные. При сравнении с данными по гриппу или по туберкулёзу, представленными в той же базе фиксируется, что с января 1970 года по август 2018 года (за 48 лет!) получено 999 геномных разновидностей микобактерий туберкулёза, а гриппа *A* с февраля 2014 года по декабрь 2022 года (за 8 лет) выделено 1795 геномных разновидностей [66]. Сравнивая полученные данные, отчётливо видно, что вирус *SARS-Cov-2* обладает чрезвычайной изменчивостью.

Возобновление интереса к мРНК препаратам. В марте 2020 года, после высказывания главы ВОЗ, о том, что вспышка новой коронавирусной инфекции «напоминает пандемическую», фарминдустрия посчитала, что сняты все ограничения на производство и выпуск препаратов. До этого момента, считавшиеся бесперспективными генные технологии вновь вышли на передовые линии [38].

Основа, заложенная в технологиях – ввести в клетки организма реципиента (в нашем случае здорового человека) генетический материал в виде мРНК. Попавшая в клетку мРНК транслируется в белок, характерный для патогена, с целью вызвать иммунный ответ организма на этот белок. В результате инъекции мРНК, в клетках организма синтезируется один вирусный белок «*spike protein*» («*S-protein*»), при этом в генетическую последовательность коронавирусного белка внесены изменения, как утверждается, для увеличения стабильности за счёт изменения скручивания. Роль спайк-белка в процессе воспроизводства вируса состоит в обеспечении проникновения вирусной мРНК в клетку. *S*-белок прикрепляется к определённому белку (энзиму), находящемуся на клеточной мембране, с чего начинается процесс слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной.

Поскольку природная мРНК нестабильна и, к тому же, распознаётся иммунной системой как чужеродная и быстро дезактивируется, для терапии используется «модернизированная» мРНК. Именно это и послужило для формирования названия одного из препаратов – «*ModeRNA*». Модернизация заключается в том, что *уридин* полностью заменён на *N1-метилпсевдо-уридин* [100]. Таким образом решается сразу 2 вопроса, связанных с коротким временем функционирования мРНК. Во-первых, модернизированная мРНК намного медленнее распадается. Во-вторых, иммунная система её не идентифицирует сразу. По данным исследований, коронавирусный белок синтезируется клетками организма до двух недель после введения препарата [36, 105].

Для того, чтобы мРНК препарата после введения в организм проникла в клетки, требуется особый «механизм доставки». Заявляется, что доставка обеспечивается заключением молекулы мРНК в наночастицы-конверт, состоящий из синтетических липидов, этиленгликоля и холестерола. Далее – при контак-

те с оболочкой клетки, которая состоит из билипидного слоя, липиды конверта «сплавляются» с клеточной мембраной, что позволяет содержимому конверта, то есть мРНК проникнуть внутрь клетки.

О графене в вакцинах. *Графен* является аллотропом углерода и состоит из одного слоя атомов, которые располагаются в двухмерной сотовой решётке. Этот элемент обладает рекордной теплопроводностью и высокой проводимостью электрического тока, химической и термической стабильностью, а также очень высокой прочностью. В настоящее время есть убедительные данные, что в качестве средства доставки используется оксид или гидроксид графена [29, 90]. Даются обоснования для использования данного элемента, который, по мнению авторов, обладает уникальными физико-химическими свойствами. Оксид графена широко используется в медицине для целей фототермического лечения рака, доставки лекарств, антибактериальной терапии и медицинской визуализации. Описаны модификации поверхности оксида графена для улучшения его функционирования и в качестве носителя вакцин, и в качестве усилителя адъювантной активности для активации клеточного и гуморального иммунитета [29, 131].

В конце сентября 2020 года Шанхайский национальный исследовательский центр нанотехнологий подал заявку на приоритет по использованию оксид графена как носителя для рекомбинантной вакцины против коронавируса [67]. В описании о механизме действия изобретения делается акцент на его высокую эффективность и целевую разработку именно для заявленной инфекции. Практически одновременно с Шанхайским центром, в октябре 2020 года подаёт заявку на приоритет – Пекинский университет технологий на приготовление и применение наноадъюванта «*pachyman*» на основе оксида графена и адъюванта/антигена для совместной доставки вакцины [68].

Однако право на использование оксида графена в вакцинах было одобрено в 2020 году. Разрешение на 2 препарата (от *Phazer* и *Moderna*), используемых для профилактики новой коронавирусной инфекции, было получено уже в августе 2020 году, хотя заявку подавали в январе 2019 года [63]. Предварительно зарегистрировав приоритет на получение липидных наночастиц и терапевтическое использование таких наночастиц [69].

Много вопросов возникло и остаётся вокруг этого потенциально токсичного вещества, вводимого сотням миллионов людей по всему миру. Не совсем понятно для чего это токсичное вещество включено в формулу экспериментальных препаратов *COVID-19.* Одно из объяснений заключается в том, что это антимикробная добавка. Допустим такое предположение. В многочисленных исследованиях сообщалось, что технологии на основе углерода, такие как углеродные нанотрубки, графен, оксид графена и квантовые точки, обладают антимикробными свойствами и могут инактивировать вирусы [110, 114, 117-119].

Однако есть и другая чрезвычайно важная особенность графена. И это особенность – его токсичность, и особенно оксида графена. Медицинское применение материалов на основе графена в биологическом контексте до сих пор было ограничено из-за их сильного токсического потенциала. Материалы на основе графена никогда не использовались в вакцинах, их действия до конца не изучены. Если продолжать их использовать в массовом масштабе, последствия могут быть катастрофическими. Из-за потенциальных факторов риска, связанных с производством и использованием материалов, связанных с графеном, количество нанотоксикологических исследований этих соединений быстро возросло за последнее десятилетие. Многочисленные токсикологические исследования выявили эффекты наноструктурных/биологических взаимодействий на различных организационных уровнях биологических систем, от молекул до животных [33, 41, 115].

В целом, было продемонстрировано, что оксид графена с его многочисленными кислородными группами (карбоксильными, гидроксильными, эпоксидными) может образовывать комплексы с органическими загрязнителями, ионами металлов посредством электростатического взаимодействия, водородной связи и координации. В биологических системах, таких как организм, он обладает огромным потенциалом для накопления токсинов и превращения их в ещё более мощный токсин [104]. Несмотря на большое количество исследований, сообщающих о разной степени выраженности токсичности, все работы говорят об однозначном токсическом действии на эукариотические клетки. Способность оксида графена проникать через плазматическую мембрану приводит к изменению морфологии клеток и увеличивает количество клеток, которые переходят в стадию апоптоза [56].

Проведённые исследования показали, что после внутривенного введения оксида графена его обнаруживали в лёгких, печени, селезёнке и костном мозге. Благодаря своим свойствам наночастицы графена могут достигать всех органов и проникать в центральную нервную систему. Он может вызывать острые и хронические повреждения тканей, проходя через нормальные физиологические барьеры как гематоэнцефалический, гемато-плацентарный и гематотестикулярный барьеры. Кроме того, наблюдается инфильтрация иммунокомпетентными клетками, образование гранулёмы и отёк лёгких мышей после внутривенной инъекции 10 мг кг/массы тела оксида графена [41, 84, 128, 130, 132].

Несмотря на клеточную и метаболическую токсичность графена и его соединений, другой серьёзной проблемой является его накопление в организме. Это скорее неорганическое, чем органическое химическое вещество, и в организме может не быть ферментов или компонентов иммунной системы, таких как макрофаги, которые могли бы расщепить его или элиминировать. Становится ясно, что необходимы

дальнейшие целенаправленные исследования по изучению элиминации графена и его производных из организма.

Повреждение ДНК и митохондрий. Физические характеристики графена, его производного оксида графена, такие как размер, площадь поверхности и поверхностный заряд, придают ему выраженные генотоксические свойства и вызывают серьёзные повреждения ДНК (фрагментация хромосом, разрывы нитей, точечные мутации и изменения ДНК) [32, 39, 79, 126].

В условиях *in vitro* графен и оксид графена вызывают повышенную выработку провоспалительных цитокинов, главным образом *IL-1, IL-6, IL-10* и *TNF-α*, в результате активации *Toll*-подобных рецепторов в макрофагах. Графен активирует апоптоз в макрофагах через путь *TGFbr/Smad/Bcl-2*, а также через киназы *JNK*, которые стимулируются увеличением активности окислительно-восстановительной системы в клетке или через сигнал, получаемый белками *Smad*. В условиях *in vivo* графеновые наноматериалы индуцируют развитие местной воспалительной реакции и развитие гранулём в паренхиматозных органах [41].

При проведении исследований на мутагенез оксида графена с классическим мутагеном *циклофосфамидом* (50 мг/кг) обнаружено, что уже в дозе 20 мг/кг внутривенного введения оксида графена происходят выраженные мутации [89]. Авторы исследования пришли к выводу, что оксид графена индуцирует мутагенез как *in vitro*, так и *in vivo*, и поэтому для решения вопроса о его медицинском применении требуются дополнительные исследования.

Даже если оксид графена не может проникнуть в ядро клетки, он всё равно может взаимодействовать с ДНК во время митоза, когда разрушается ядерная мембрана, что увеличивает вероятность аберраций ДНК [54].

Митохондрии являются центрами производства энергии, участвующими в различных сигнальных путях в клетках, а также являются ключевым моментом регуляции апоптоза. В своём исследовании *Ou* и соавт. показали, что после воздействия оксидом графена и карбоксилграфеном, митохондриальная мембрана была деполяризована, и количество митохондрий в клетках *HepG2* уменьшилось [106].

В исследовании *Gurunathan S*. и соавт. о воздействии наночастиц графена на рак молочной железы было выявлено значительное увеличение связанного и несвязанного потребления кислорода митохондриями, рассеивание потенциала митохондриальной мембраны и возможный запуск апоптоза путём активации митохондриального пула [55]. Оксид графена увеличивал активность митохондриальных комплексов переноса электронов, ускоряя генерацию активных форм кислорода во время митохондриального дыхания в клетках альвеолярных макрофагов у лабораторных животных [40].

Образование избыточных окислительных свободных радикалов, опосредованное оксидом графена, усиливает окислительный и тепловой стресс, нарушает митохондриальную дыхательную систему, что в результате может привести к выраженной токсичности [134]. Кислородные фрагменты оксида графена могут принимать электроны от клеточных окислительно-восстановительных белков, поддерживая окислительно-восстановительный цикл цитохрома *C* и белков, переносящих электроны. Это приводит к чистой потере электронов, критически необходимых для функционирования митохондрий [113]. Более того, в дополнение к повреждению плазматической мембраны и индукции окислительного стресса, наночастицы графена могут вызывать апоптоз и/или некроз клеток, непосредственно влияя на активность митохондрий клеток [107].

В феврале 2022 года *P. Campra* провёл исследование одного из препаратов, заявленного для профилактики новой коронавирусной инфекции, под названием *COMIRNATY*^{TM} . В данном препарате, после сушки при комнатной температуре, он обнаружил гель, который остался после испарения воды. Проводя исследования на оптическом и электронном микроскопах и сопоставляя полученные изображения с опубликованными ранее научными данными, он пришёл к заключению, что кристаллы, которые были встроены в гель, идентифицированы как кристаллы ДНК, и получены с помощью нанотехнологических процедур. Согласно литературным данным, эти кристаллы могут быть запрограммированы на приобретение сильно изменяющихся конфигураций и функций, включая внутрикорпоративные системы наносети беспроводной связи [75].

Исследования на лабораторных животных. Липидные наночастицы, которые производители препаратов для профилактики от новой коронавирусной инфекции добавили для улучшения доставки мРНК в клетку, при слиянии с клеточной мембраной вызывают многофакторный эффект, подобный анафилаксии [98]. Отчетливо продемонстрировано, что внутримышечное, внутрикожное или интраназальное введение липидных наночастиц лабораторным животным вызывает быструю и выраженную инфильтрацию нейтрофилами, активацию множества различных воспалительных путей и секрецию воспалительных цитокинов и хемокинов (*IL-1β, IL-6*, воспалительных белков макрофагов *CCL3* и *CCL4*). Интраназальное введение липидных наночастиц привело к массивному воспалению лёгких и высокому уровню смертности среди лабораторных животных [100, 103]. Мыши особенно восприимчивы к интраназальной введению любых провоспалительных веществ. Таким образом, неудивительно, что 80% тех мышей, которые получали самые высокие интраназальные дозы липидных наночастиц, страдали массивным воспа-

лением лёгких. В течение нескольких часов в лёгких был отчётливый процесс воспаления. Более того, 80% мышей, которым ввели эти липидные наночастицы, умерли в течение 24 часов. Это позволило авторам исследования прийти к выводу, что подобно введению через кожу, интраназальное введение липидных наночастиц приводит к массивному воспалению. Помимо того, воспалительные свойства не являются специфичными для конкретного участка и демонстрируют быструю диффузию, диспергирование и высокую скорость распределения в других тканях [103].

Токсичность спайк-белка. Вне вирусной частицы спайк-белок имеет повышенную токсичность и способен накапливаться в тканях органов [27]. Результаты исследований указывают на то, что белок может синтезироваться в различных органах в течение недели и более после инъекции. Может присутствовать в крови до четырёх недель после инъекции препарата [35].

Спайк-белок сам по себе, то есть не являясь частью коронавируса, может повреждать эндотелиальные клетки и нарушать кровообращение, проникать через гематоэнцефалический барьер. Эти данные могут иметь ещё большее значение для патогенеза синдрома длительного *COVID*, который может поражать до 50% лиц, инфицированных новой коронавирусной инфекцией [122, 123].

Спайк-белок *SARS-CoV-2* содержит расширенные аминокислотные последовательности, ранее установленные как характерные для прионоподобного белка. Это говорит о том, что индуцированное вакциной производство спайк-белка является синонимом производства прионоподобного белка. Отслежены пути, по которым этот белок распределяется по всему организму. Выявлен вклад спайк-белка, благодаря его прионоподобным свойствам, в нейровоспаление и нейродегенеративные заболевания; в нарушения свертывания крови. Появление прионоподобных характеристик более характерно для связи с препаратами мРНК, чем для естественной инфекции, вызываемой новым коронавирусом [83, 116].

Установлено, что спайк-белок влияет на клетки коронарных сосудов и другие артерии, вызывая таким образом сердечно-сосудистые заболевания – ишемическую болезнь сердца, системную гипертензию и инсульт. В дополнение к сердечно-сосудистым клеткам, другие клетки, которые экспрессируют *ACE2*, потенциально могут быть затронуты спайковым белком, который может вызывать неблагоприятные патологические явления. То есть спайк-белок, который стимулируется мРНК-подобными препаратами против новой коронавирусной инфекции, запускает клеточные сигнальные события, которые способствуют артериально-лёгочной гипертензии, другим сердечно-сосудистым осложнениям и/или осложнениям в других тканях/органах у определённых людей [121].

Влияние на органы и системы. В течение нескольких десятилетий существовали жёсткие регламенты в допуске фармакологических препаратов для массового использования. С 2020 года данные регламенты начали нарушаться повсеместно. Новые фармакологические препараты не проходят должного тестирования. Одним из самых известных нарушений регламента проверки препаратов является талидомидовая история [4-6, 101]. Кроме очевидного отступления от давно установленных стандартов и практики тестирования безопасности новых препаратов с последующими (в случае, если безопасность доказана) клиническими испытаниями, для принципиально новой технологии должны были бы применяться особо тщательные подходы.

Игнорирование принципов остановки использования препарата при выявлении побочных действий – это прямой путь к уничтожению человечества. Были рассмотрены основные механизмы, потенциально ведущие к серьёзным побочным эффектам, угрожающим жизни и здоровью. Для подробного ознакомления с побочными действиями, которые получены за последние годы в результате применения препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции, в январе 2022 года опубликовано около 1000 ссылок на статьи в рецензируемых журналах [73].

Препараты, выпущенные для профилактики новой коронавирусной инфекции, в отличие от препаратов-вакцин предыдущих поколений, чрезвычайно быстро распространяются в организме. Благодаря графеновым добавкам, они проникают во все органы, включая центральную нервную систему и накапливаются в тканях [64, 65, 71].

В исследовании *Hanna N.* и соавт. было показано, что после внутримышечного введения препарата кормящим матерям, мРНК обнаруживается в грудном молоке и в крови в течение значительного времени (более двух недель) после инъекции препарата [47, 57].

Проникая в центральную нервную систему, это приводит к нарушениям работы нейронов, что во многих случаях вызывает неврологические эффекты такие как синдром Гийена-Барре, паралич Белла, геморрагический инсульт [108].

Наиболее частыми побочными эффектами препаратов против новой коронавирусной инфекции неврологического характера являются головная боль, синдром Гийена-Барре, тромбоз венозного синуса и поперечный миелит [96]. Встречаются и другие неврологические побочные эффекты, которые возникают с гораздо меньшей частотой. Отмечено, что неврологические побочные эффекты возникают при применении любого из одобренных препаратов, но тромбоз венозного синуса особенно часто возникает после применения векторных вакцин. Несмотря на то, что терапия этих побочных эффектов не отличается от аналогичных состояний, вызванных другими причинами, наихудший исход связан с тромбозом венозного синуса. Таким

образом, неврологам, которые лечат пациентов, перенесших «вакцинацию», необходимо быть более внимательными, чтобы максимально быстро распознать осложнения [21, 37, 48, 95].

Влияние на реологические свойства крови. Не только неврологические нарушения проявляются после применения препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции. Эти препараты меняют свойства компонентов крови, её реологических свойств и, как результат, приводят к образованию тромбов.

Giovanni F. et al., благодаря использованию микроскопического анализа свежей периферической крови в темном поле на предметном стекле, оценили периферическую кровь у 1006 пациентов после инъекцией мРНК (*Pfizer/BioNTech* или *Moderna*), начиная с марта 2021 года. У 948 испытуемых (94% от общего объёма выборки), в крови через месяц после введения мРНК препарата была обнаружена агрегация эритроцитов и присутствие частиц неясного происхождения различной формы и размера. У 12 испытуемых кровь была исследована тем же методом перед введением препарата, показав совершенно нормальное гематологическое распределение. Изменения, обнаруженные после инъекций мРНК препаратов, подтвердили, что изменения были вызваны самими так называемыми «вакцинами» [53].

В одном из первых официальных отчетов Европейского агентства по лекарственным средствам от 10 марта 2021 года в Австрии было отмечено четыре случая тромбоза у людей, иммунизированных препаратами из одной партии, включая по меньшей мере два тяжёлых случая и один смертельный случай [72]. Партия была изъята из употребления. На следующий день появились сообщения о смерти в Дании, и страна приостановила использование препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции, чтобы дать время для расследования. Несколько других стран последовали её примеру [77].

Анализ европейской базы данных *Eudra Vigilance* до 16 апреля 2021 года, осложнений, связанных с тромбоцитопенией, кровотечением и образованием тромбов у реципиентов различных «вакцин» показал, что наиболее часто осложнения возникают при использовании векторных вакцин [22, 30, 86, 111, 120].

Начинают выпускаться рекомендации по диагностике и лечению новых заболеваний вакцин-ассоциированных иммунных тромбозов и тромбоцитопений [24, 49, 80].

Отмечено, что существует связь между введением препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции и возникновением или обострением аутоиммунных заболеваний [60, 82, 91]. И если такие заболевания как иммунная тромбоцитопения, миокардит и синдром Гийена-Барре возникали впервые, то псориаз, системная красная волчанка, *IgA*-нефропатия резко обострялись [44, 59, 85, 92, 101, 112].

Мультисистемный воспалительный синдром у детей считался как тяжелое осложнение новой коронавирусной инфекции, в то время как миокардит у детей чаще трактовался как побочный эффект использования препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции, особенно у подростков в возрасте 12-17 лет. Однако ситуация изменилась, и теперь уже мультисистемный воспалительный синдром возникает после инъекций данных препаратов [31]. Вероятнее всего данная ситуация обосновывается тем, что побочные эффекты после введения препаратов могут быть связаны с провоспалительным действием используемых липидных наночастиц или доставляемой мРНК (т.е. составом препаратов), а также с уникальной природой, паттерном экспрессии, профилем связывания и провоспалительными эффектами продуцируемых антигенов – спайк-белка и/или его субъединицы/пептидных фрагментов – в тканях или органах человека [124].

Поражения миокарда. Миокардиты чаще всего возникают после второй дозы, причём самая высокая частота фиксируется среди молодых реципиентов мужского пола. Это осложнение редко наблюдалось среди получателей аденовирусной векторной вакцины, и его клинические, лабораторные и визуализационные особенности напоминают другие распространённые причины острого миокардита. Патогенез миокардита, ассоциированного с мРНК-вакциной, вероятнее всего опосредован аутоиммунным механизмом. Тем не менее, могут быть задействованы и другие механизмы [125]. До 30 сентября 2021 года только в Германии Институтом Пауля Эрлиха было зарегистрировано 1243 случая миокардита после введения препарата *COMIRNATY*^{TM} у молодых людей [50].

При обследовании молодых людей с миокардитом было обнаружено, что свободный спайковый антиген был обнаружен в крови подростков и молодых взрослых, у которых развился миокардит после использования мРНК препаратов. Это позволило понять патологическую роль спайк-белка и понять причину возникновения миокардита [133].

Становится очевидным, что количество случаев поражения миокарда в виде миокардитов, нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности будет только увеличиваться при продолжении использования препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции [34, 46, 61, 93, 109].

Поражение печени. Препарат с мРНК может распределяться довольно неспецифично в таких органах, как печень, селезёнка, сердце, почки, легкие и головной мозг, а его концентрация в печени примерно в 100 раз ниже, чем в месте внутримышечной инъекции [26].

Проведенное доклиническое исследование показало, что препарат *BNT162b2* может быть обратно транскрибирован в ДНК в клеточной линии печени *Huh7*. Причём происходит это в течение 4-7 часов.

Естественно, что это вызывает крайнюю озабоченность. Если ДНК, полученная из *BNT162b2*, может быть интегрирована в геном хозяина и влиять на целостность ДНК реципиента, то это потенциально может опосредовать генотоксические побочные эффекты. Фактически клетки печени становятся мишенью для цитотоксических *T* клеток [23]. Это предположение подтверждается в клинике.

Достаточно только одного введения, чтобы развился аутоиммунный гепатит [28, 135]. Требуются дальнейшие клинические исследования для установления связи между введением препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции и онкогенезом в печени.

Влияние на репродуктивную систему. Вне вирусной частицы спайк-белок вызывает иммунный ответ, не характерный для реакции организма на вирус. Например, естественный иммунитет на вирус включает образование антигенов, настроенных на различные участки целого вируса. Одно из следствий использования мРНК, кодирующей один только спайк-белок – это формирование чрезмерного иммунитета на спайк-белок и кросс-иммунитет на схожие белки, присутствующие в организме. В частности, описана аутоиммунная реакция на белки, характерные для органов репродуктивной системы. Отмечены нарушения менструального цикла у разных возрастных групп женщин [25, 42, 43, 87, 81, 94, 127].

Происходят изменения в концентрации спермы у мужчин [52]. Во всех клинических публикациях пишут о необходимости дальнейших расширенных исследований по изучению влияния данных препаратов на репродуктивную систему.

В декабре 2022 года появилась работа об изменении количества и свойств гемопоэтических стволовых клеток, полученных при рождении от матерей, которым было выполнено введение препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции. Предполагаемая причина уменьшения количества и ухудшения характеристик гемопоэтических клеток пуповинной крови – это индукция апоптоза, вероятно, опосредованного *IFN-γ*-зависимыми путями [45]. Таким образом, если ребёнок не дополучит от матери необходимый качественный клеточный материал, это однозначно скажется на состояние его иммунитета и здоровья в будущем.

Заключение. Проявление побочных эффектов может проявляться в разные промежутки времени. Острая реакция – кратковременный эффект, который проявляется в относительно небольшой промежуток времени сразу после инъекции, от нескольких минут до нескольких дней. Как правило это вазовагальные, сосудистые реакции. Помимо острых реакций, могут быть и долгосрочные последствия от повреждений, вызванных воздействием содержимого препаратов. Размер молекулы мРНК, и, вероятно, всей структуры, содержащей мРНК, значительно меньше самого коронавируса, поэтому мРНК потенциально может проникать в любые типы клеток, в то время как сам патоген (*SARS-CoV-2*) может проникнуть лишь в несколько типов клеток. Соответственно, мРНК-инъекция представляет больший риск для пациента, чем сама коронавирусная инфекция. Риски вакцинации не могут быть определены одними экспериментами и должны выявляться комбинацией методов. Изучая динамику и кинетику экспрессии мРНК, специалисты предполагают, что введение мРНК-вакцин может увеличить риск развития рака, полиорганной недостаточности, ранней смерти, ускорить изменение генома одним или несколькими механизмами, изменить нормальный процесс отбора для вирусной эволюции, приводящий к появлению более вирулентных штаммов, и усугубить хронические заболевания или вызвать излечимые заболевания. Две коренные проблемы – это практическая неспособность контролировать места экспрессии и серьёзные побочные реакции от повторного введения препарата. Основываясь на биораспределении мРНК, можно ожидать, что она в основном поражает жизненно важные органы и таким образом представляет серьёзную опасность для людей, чьи сосудистые функциональные резервы истощены или сосудистые системы перегружены. Если беременной женщине вводят вакцину с мРНК путём повторных или бустерных уколов, резкий синтез белка в мозге плода нарушает строго регулируемые процессы синтеза, что приводит к потенциальным повреждениям мозга. Недооценка числа смертей, вызванных вакцинами с мРНК и заявленные преимущества, такие как 95%-ная эффективность и 90%-ное снижение смертности, бессмысленны и вводят в заблуждение [129].

Отмечаются эффекты снижения иммунитета, особенно после многократных инъекций («бустеров»), причём механизм такого снижения иммунитета аналогичен механизму подавления иммунитета при заболевании, вызванном ВИЧ. Наблюдаются массовые повторяющиеся заболевания ОРЗ среди многократно подвергнутых мРНК-инъекциям [78, 88].

Однако иммунный ответ на вакцину сильно отличается от иммунного ответа на саму инфекцию. Введение препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции вызывает глубокое нарушение передачи сигналов интерферона I типа, что имеет разнообразные неблагоприятные последствия для здоровья человека. Иммунные клетки, захватившие наночастицы препаратов, выпускают в обращение большое количество экзосом, содержащих спайковый белок, а также критические микро-РНК, которые индуцируют сигнальный ответ в клетках-реципиентах в отдалённых местах. Отмечаются глубокие нарушения в регуляторном контроле синтеза белка и выраженные бластные процессы. Эти нарушения потенциально имеют причинно-следственную связь с нейродегенеративными заболеваниями, миокардитом,

иммунной тромбоцитопенией, параличом Белла, заболеваниями печени, нарушением адаптивного иммунитета, нарушенной реакцией на повреждение ДНК и онкогенезом [83, 116].

Повторные введения препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции приводят к тому, что резко истощается выработка *IgG* 3 типа и увеличивается количество *IgG4* [78]. Это приводит к невозможности избавиться от вируса, затяжному лечению и, соответственно, обострению хронических или приобретению новых заболеваний. Затяжные процессы приводят к тому, что вирус задерживается в популяции, и уже не приходится говорить о «коллективном иммунитете». Более того, увеличивается количество тяжёлых случаев инфекции, на этом фоне возрастает вероятность летального исхода. Вакцина с мРНК индуцирует сложное функциональное перепрограммирование врождённых иммунных реакций, что следует учитывать при разработке и использовании этого нового класса препаратов [51].

Сообщают о росте количества новообразований и появлении необычных форм опухолей, коррелирующих с мРНК-инъекциями. Онкологи отмечают резкое прогрессирование раковых опухолей после мРНК-инъекций у пациентов, состояние которых до инъекций было стабильно или улучшалось на протяжении долгого времени (нескольких лет) [58]. *VigiAccess*, база данных ВОЗ, а также *VAERS* и другие официальные организации собирают побочные эффекты от препаратов, используемых для профилактики новой коронавирусной инфекции, сообщают о многих тысячах случаев «новообразований» или новых опухолей, которые включают рак различной локализации, а также многочисленные доброкачественные новообразования [774].

Выводы:

1. Современный уровень развития биотехнологий позволил создать новое поколение фармакологических препаратов, способных целенаправленно доставлять в клетки генно-модифицированный материал. Благодаря разработанной системе доставки, действующий субстрат влияет напрямую на гены клетки, изменяя их и соответственно меняя заложенную в них генетическую программу функционирования клетки, которая начинает продуцировать определённые белки, не типичные для организма.

2. Накоплено достаточное количество клинических данных, подтверждающих негативное влияние на организм препаратов с использованием мРНК/ДНК-технологий. Патологическое влияние и проявление побочных действий происходит во всех органах и системам организма. В настоящее время не имеется научных данных об отдалённых последствиях влияния на функционирование и жизнедеятельность организма после введения препаратов, имеющих в своём составе наночастицы различных химических элементов и генно-модифицированный материал.

3. Для исключения катастрофических последствий для популяции России в виде увеличения смертности и роста онкологических, хронических, неизлечимых заболеваний, чрезвычайно важно провести всесторонний независимый анализ медицинских данных людей, прошедших через процедуру введения препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции. До получения результатов широкомасштабного исследования ввести мораторий на массовое применение препаратов для профилактики новой коронавирусной инфекции.

Литература

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

2. Иванов Д.В. К вопросу о причинах смертности в 2020 году. Сохранение здоровья населения как глобальная проблема современности. Материалы международной междисциплинарной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 9-10 апреля 2021 г. СПб.: Изд-во «Русь», 2021. С. 83–87.

3. Иванов Д.В., Диалл Г.Х. Возможности фрактального анализа в коррекции организации медицинской помощи // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 82–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88.

4. Иванова А.А., Михайлов А.В., Колбин А.С. Тератогенные свойства лекарств. История вопроса // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10, №1. С. 46–53.

5. Няненков А.А. История применения препарата талидомида // Материалы V Международной студенческой научной конференции. 2021. Том V. Часть 3. С.186–188.

6. Тумгоева Р.А. Талидомид- символ одной из самых драматических катастроф в истории медицины // Аллея науки. 2017. Т. 4, № 15. С. 236–239.

7. Хадарцев А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т. 27, № 1. С. 119–124.

8. Хадарцев А.А. К обоснованию депрессии и нарушения обоняния при covid-19 (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №5. Публи-

кация 3-5. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/3-5.pdf (дата обращения: 18.09.2020). DOI: 10.24411/2075-4094- 2020-16728.

9. Хадарцев А.А., Волков А.В. Закономерности пространственной динамики эпидемического процесса *COVID*-19 в ареале Восточной Европы // Современные проблемы экологии: доклады XXVII всерос. науч.-практич. конференции под общ. ред. В.М. Панарина. Тула: Инновационные технологии, 2021. С. 138–148.

10. Хадарцев А.А., Волков А.В. Закономерности формирования максимума эпидемического процесса COVID-19 в России в начале 2022 года. В сборнике: Приоритетные направления развития науки и технологий. доклады XXX международной науч.-практич. конф. Под общ. ред. В.М. Панарина, 2022. С. 121–131.

11. Хадарцев А.А., Волков А.В. Математические модели текущего этапа эпидемии COVID-19 в России и их особенности. В сб.: Приоритетные направления развития науки и технологий. XXIX Международная научно-практическая конференция. Тула, 2021. С. 87–97.

12. Хадарцев А.А., Волков А.В. Эвристические возможности результатов декомпозиции эпидемического процесса COVID-19 в России. В сб.: Современные проблемы экологии. Сборник докладов XXVII Всероссийской научно-практической конференции. Тульский государственный университет, 2021. С. 122–133.

13. Хадарцев А.А., Волков А.В., Кашинцева Л.В. Основания и результаты применения методологии геофизики для разработки социальных полей (на примере заболеваемости COVID-19 в РФ). В сб.: Социально-экономические и экологические проблемы горной промышленности, строительства и энергетики, 2021. С. 344–352.

14. Хадарцев А.А., Волков А.В., Кашинцева Л.В. Прогноз уровней и временной структуры фаз эпидемиологического процесса COVID-19 в РФ. В сб.: Социально-экономические и экологические проблемы горной промышленности, строительства и энергетики, 2021. С. 344–352.

15. Хадарцев А.А., Киреев С.С., Иванов Д.В. Возможности гелий-кислородной терапии пневмоний при коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №3. Публикация 1-3. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/1-3.pdf (дата обращения 15.05.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16644.

16. Хадарцев А.А., Симоненков А.П., Токарев А.Р. Способ оксигенирующей функции лёгких у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с дыхательной недостаточностью, находящихся на респираторной поддержке. Патент на изобретение 2735797 C1, 09.11. 2020. Заявка № 2020125784 от 03.08.2020.

17. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесённого нового инфекционного заболевания COVID-19. Тула, 2021

18. Хромушин В.А., Хадарцев А.А., Грачев Р.В., Кельман Т.В. Региональный мониторинг смертности в ракурсе COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 77–81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81.

19. Хромушин В.А., Грачев Р.В., Борисова О.Н., Хадарцев А.А. Анализ смертности населения Тульской области при хронической ишемической болезни сердца с COVID-19 в 2020-2021 годах // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №1. Публикация 1-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/1-7.pdf (дата обращения 24.02.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-7

20. Чеботарь И.В., Шагин Д.А. О непредсказуемости результатов иммунотерапии и иммунопрофилактики COVID-19. Вестник РГМУ. 2020;2:14-6. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.025.

21. Akaishi T., Onodera T., Takahashi T., Harigae H., Ishii T. Reports of acute adverse events in mRNA COVID-19 vaccine recipients after the first and second doses in Japan // Sci Rep. 2022. Vol. 12, N1. P.15510. DOI: 10.1038/s41598-022-19936-5.

22. Akiyama H., Kakiuchi S., Rikitake J., Matsuba H., Sekinada D., Kozuki Y., Iwata N. Immune thrombocytopenia associated with Pfizer-BioNTech's BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine // IDCases. 2021. Vol. 25. P. e01245. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01245.

23. Aldén M., Olofsson Falla F., Yang D., Barghouth M., Luan C., Rasmussen M., De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line // Curr Issues Mol Biol. 2022. Vol. 44, N3. P. 1115–1126. DOI: 10.3390/cimb44030073.

24. Aleem A., Nadeem A.J. Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) // 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

25. Baena-García L., Aparicio V.A., Molina-López A., Aranda P., Cámara-Roca L., Ocón-Hernández O. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: The EVA project // Womens Health (Lond). 2022. Vol. 18. P. 17455057221112237. DOI: 10.1177/17455057221112237.

26. Bahl K., Senn J.J., Yuzhakov O., Bulychev A., Brito L.A., Hassett K.J., Laska M.E., Smith M., Almarsson Ö., Thompson J., Ribeiro A.M., Watson M., Zaks T., Ciaramella G. Preclinical and Clinical Demon-

stration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses // Mol Ther. 2017. Vol. 25, N6. P. 1316–1327. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.

27. Boschi C., Scheim D.E., Bancod A., Militello M., Bideau M.L., Colson P., Fantini J., Scola B. SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Hemagglutination: Implications for COVID-19 Morbidities and Therapeutics and for Vaccine Adverse Effects // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, N24. P. 15480. DOI: 10.3390/ijms232415480.

28. Bril F., Al Diffalha S., Dean M., Fettig D.M. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? // J. Hepatol. 2021. Vol. 75. P. 222–224.

29. Cao W., He L., Cao W., Huang X., Jia K., Dai J. Recent progress of graphene oxide as a potential vaccine carrier and adjuvant // Acta Biomaterialia. 2020. Vol. 112. P. 14–28.

30. Cari L., Fiore P., Naghavi Alhosseini M., Sava G., Nocentini G. Blood clots and bleeding events following BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: An analysis of European data // J Autoimmun. 2021. Vol. 122. P.102685. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102685.

31. Chai Q., Nygaard U., SchmidtR.C., ZarembaT., Møller A.M., Thorvig, C.M. Multisystem inflammatory syndrome in a male adolescent after his second Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine // Acta Paediatr. 2022. Vol. 111. P. 125–127.

32. Chatterjee N., Yang J., Choi J. Differential genotoxic and epigenotoxic effects of graphene family nanomaterials (GFNs) in human bronchial epithelial cells // Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016. Vol. 798-799. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2016.01.006.

33. Chiu S.N., Chen Y.S., Hsu C.C., Hua Y.C., Tseng W.C., Lu C.W., Lin M.T., Chen C.A., Wu M.H., Chen Y.T., Chien T.H., Tseng C.L., Wang J.K. Changes of ECG parameters after BNT162b2 vaccine in the senior high school students // Eur J Pediatr. 2023. Vol. 5. P. 1–8. DOI: 10.1007/s00431-022-04786-0.

34. Chng E.L.K, Pumera M. Toxicity of graphene related materials and transition metal dichalcogenides // Rsc Advances. 2015. Vol. 5, № 4. P. 3074–3080.

35. Cognetti, J.S.; Miller, B.L. Monitoring Serum Spike Protein with Disposable Photonic Biosensors Following SARS-CoV-2 Vaccination // Sensors. 2021. Vol. 21 P. 5857.

36. Cosentino M., Marino F. The spike hypothesis in vaccine-induced adverse effects: questions and answers // Trends Mol Med. 2022. Vol. 28, №10. P. 797–799. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.07.009.

37. Dinetz E. Case Series of Three Neurological Side Effects in Younger-Aged Individuals After Pfizer's mRNA Vaccine // Cureus. 2022. Vol. 14, N4. P. e23779. DOI: 10.7759/cureus.23779.

38. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines // Nature. 2021. № 597. P. 318–324. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-021-02483-w.

39. Domenech J., Rodríguez-Garraus A.., López de Cerain A, Azqueta A., Catalán J. Genotoxicity of Graphene-Based Materials // Nanomaterials (Basel). 2022. Vol. 24, №12(11). P. 1795. DOI: 10.3390/nano12111795.

40. Duch M.C., Budinger G.R., Liang Y.T., Soberanes S., Urich D., Chiarella S.E., Campochiaro L.A., Gonzalez A., Chandel N.S., Hersam M.C., Mutlu G.M. Minimizing oxidation and stable nanoscale dispersion improves the biocompatibility of graphene in the lung // Nano Lett. 2011. Vol. 11, N12. P. 5201–52077. DOI: 10.1021/nl202515a.

41. Dudek I., Skoda M., Jarosz A., Szukiewicz D. The Molecular Influence of Graphene and Graphene Oxide on the Immune System Under In Vitro and In Vivo Conditions // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016. Vol. 64, №3. P. 195–215. DOI: 10.1007/s00005-015-0369-3.

42. Edelman A., Boniface E.R., Benhar E., Han L., Matteson K.A., Favaro C., Pearson J.T., Darney B.G. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort // Obstet Gynecol. 2022. Vol. 139, N4. P. 481–489. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004695.

43. Edelman A., Boniface E.R., Male V., Cameron S.T., Benhar E., Han L., Matteson K.A., Van Lamsweerde A., Pearson J.T., Darney B.G. Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data // BMJ Med. 2022. Vol. 1, N1. P. e000297. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000297.

44. Eid E., Abdullah L., Kurban M., Abbas O. Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine // J Med Virol. 2021. Vol. 93, N9. P. 5231–5232. DOI: 10.1002/jmv.27036.

45. Estep B.K., Kuhlmann C.J., Osuka S., Suryavanshi G.W., Nagaoka-Kamata Y., Samuel C.N., Blucas M.T., Jepson C.E., Goepfert P.A., Kamata M. Skewed fate and hematopoiesis of CD34+ HSPCs in umbilical cord blood amid the COVID-19 pandemic // iScience. 2022. Vol. 25, N12. P. 105544. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105544.

46. Fazlollahi A., Zahmatyar M., Noori M., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M, Shekarriz-Foumani R., Kolahi A.A., Singh K., Safiri S. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series // Rev Med Virol. 2022. Vol. 32, N4. P. e2318. DOI: 10.1002/rmv.2318.

47. Fertig T.E., Chitoiu L., Marta D.S., Ionescu V.S., Cismasiu V.B., Radu E., Angheluta G., Dobre M., Serbanescu A., Hinescu M.E., Gherghiceanu M. Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination // Biomedicines. 2022. Vol. 10, N7. P. 1538. DOI: 10.3390/biomedicines10071538.

48. Finsterer J. Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations // Acta Neurol Scand. 2022. Vol. 145, N1. P. 5–9. DOI: 10.1111/ane.13550.

49. Föhse K., Geckin B. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses // MedRxiv 2021. №05. P. 03.21256520.

50. Franchini M., Liumbruno G.M., Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome // Eur J Haematol. 2021. Vol. 107, N2. P. 173–180. DOI: 10.1111/ejh.13665.

51. Freise N.F., Kivel M., Grebe O., Meyer C., Wafaisade B., Peiper M., Zeus T., Schmidt J., Neuwahl J., Jazmati D., Luedde T., Bölke E., Feldt T., Jensen B.E.O., Bode J., Keitel V., Haussmann J., Tamaskovics B., Budach W., Fischer J.C., Knoefel W.T., Schneider M., Gerber P.A., Pedoto A., Häussinger D., van Griensven M., Rezazadeh A., Flaig Y., Kirchner J., Antoch G., Schelzig H., Matuschek C. Acute cardiac side effects after COVID-19 mRNA vaccination: a case series // Eur J Med Res. 2022. Vol. 27, N1. P. 80. DOI: 10.1186/s40001-022-00695-y.

52. Gat I., Kedem A., Dviri M., Umanski A., Levi M., Hourvitz A., Baum M. COVID-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors // Andrology. 2022. Vol. 10, N6. P. 1016–1022. DOI: 10.1111/andr.13209.

53. Giovannini F., Benzi-Cipelli R., Pisano G. Dark-Field Microscopic Analysis on the Blood of 1,006 Symptomatic Persons After Anti-COVID mRNA Injections from Pfizer/BioNtech or Moderna // International, Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research. 2022. Vol. 2, N2. P. 385–444.

54. Golbamaki N., Rasulev B., Cassano A., Marchese Robinson R.L., Benfenati E., Leszczynski J., Cronin M.T. Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms // Nanoscale. 2015. Vol. 7, N6. P. 2154–2198. DOI: 10.1039/c4nr06670g.

55. Gurunathan S., Han J.W., Eppakayala V., Kim J.H. Green synthesis of graphene and its cytotoxic effects in human breast cancer cells // Int J Nanomedicine. 2013. Vol. 8. P. 1015–1027. DOI: 10.2147/IJN.S42047.

56. Gurunathan S., Kim J.H. Synthesis, toxicity, biocompatibility, and biomedical applications of graphene and graphene-related materials // Int J Nanomedicine. 2016. Vol. 5, №11. P. 1927–1945. DOI: 10.2147/IJN.S105264.

57. Haji N. Jr., Ali S., Wahashi E.A., Khalid M., Ramamurthi K. Johnson and Johnson COVID-19 Vaccination Triggering Pheochromocytoma Multisystem Crisis // Cureus. 2021. Vol. 13, N9. P. e18196. DOI: 10.7759/cureus.18196.

58. Hanna N., Heffes-Doon A., Lin X. Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk // JAMA Pediatr. 2022. Vol. 176, N12. P. 1268–1270. DOI:10.1001/jamapediatrics.2022.3581.

59. Hertel M., Heiland M., Nahles S., von Laffert M., Mura C., Bourne P.E., Preissner R., Preissner S. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022. Vol. 36, N8. P. 1342–1348. DOI: 10.1111/jdv.18184.

60. Holzworth A., Couchot P., Cruz-Knight W., Brucculeri M. Minimal change disease following the Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine // Kidney Int. 2021. Vol. 100, N2. P. 463–464. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.007.

61. Hoshino N., Yanase M., Ichiyasu T., Kuwahara K., Kawai H., Muramatsu T., Ishii H., Tsukamoto T., Morimoto S.I., Izawa H. An autopsy case report of fulminant myocarditis: Following mRNA COVID-19 vaccination // J Cardiol Cases. 2022. Vol. 26, N6. P. 391–394. DOI: 10.1016/j.jccase.2022.06.006.

62. https://adelaidefreedomrally.com/wp-content/uploads/2021/08/2021.08.01-01.06-redvoicemedia-61069c71579fe.pdf.

63. https://childrenshealthdefense.org/defender/covid-vaccine-spike-protein-travels-from-injection-site-organ-damage.

64. https://childrenshealthdefense.org/defender/mrna-technology-covid-vaccine-lipid-nanoparticles-accumulate-ovaries.

65. https://gisaid.org/database-features/influenza-genomic-epidemiology.

66. https://patents.google.com/patent/CN112089834A/en.

67. https://patents.google.com/patent/CN112220919A/en.

68. https://patents.google.com/patent/WO2020160397A1/en.

69. https://web.archive.org/web/20210826113846/https:/www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm.

70. https://www.docdroid.net/xq0Z8B0/pfizer-report-japanese-government-pdf.

71. https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria.

72. https://www.informedchoiceaustralia.com/post/1000-peer-reviewed-studies-questioning-covid-19-vaccine-safety.

73. https://www.lifesitenews.com/news/thousands-report-developing-abnormal-tumors-following-covid-shots.

74. https://www.researchgate.net/publication/358284707_DNA_CRYSTALS_NANOTECHNOLOGY_IN_COVID19_VACCINES.

75. https://www.vidal.ru/drugs/gam-covid-vac.

76. https://бмэ.орг/index.php/ИММУНИТЕТ.

77. Hunter P.R. Thrombosis after covid-19 vaccination // BMJ. 2021. Vol. 373, № 958. DOI: 10.1136/bmj.n958.

78. Irrgang P., Gerling J., Kocher K., Lapuente D., Steininger P., Habenicht K., Wytopil M., Beileke S., Schäfer S., Zhong J., Ssebyatika G., Krey T., Falcone V., Schülein C., Peter A.S., Nganou-Makamdop K., Hengel H., Held J., Bogdan C., Überla K., Schober K., Winkler T.H, Tenbusch M. Class switch towards non-inflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination // Sci Immunol. 2022. eade 2798. DOI: 10.1126/sciimmunol.ade2798.

79. Ivask A., Voelcker N.H., Seabrook S.A., Hor M., Kirby J.K., Fenech M., Davis T.P., Ke P.C. DNA melting and genotoxicity induced by silver nanoparticles and graphene // Chem Res Toxicol. 2015. Vol. 28, N5. P. 1023–1035. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00052.

80. Jacobson B.F., Schapkaitz E., Mer M., Louw S., Haas S., Buller H.R., Brenner B., Abdool-Carrim A.T.O., De Jong P., Hsu P., Jankelow D., Lebos M., Levy B., Radford H., Rowji P., Redman L., Sussman M., Van der Jagt D., Wessels P.F., Williams P.G. Society Of Thrombosis And Haemostasis OBOTSA. Recommendations for the diagnosis and management of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // S Afr Med J. 2021. Vol. 111, N6. P. 535–537.

81. Kajiwara S., Akiyama N., Baba H., Ohta M. Association between COVID-19 vaccines and the menstrual cycle in young Japanese women // J Infect Chemother. 2023. Vol. 7. P. S1341-321X(23)00004-1. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.01.003.

82. Kervella D., Jacquemont L., Chapelet-Debout A., Deltombe C., Ville S. Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine // Kidney Int. 2021. Vol. 100, N2. P. 457–458. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.033.

83. Kurantowicz N., Strojny B., Sawosz E., Jaworski S., Kutwin M., Grodzik M., Wierzbicki M., Lipińska L., Mitura K., Chwalibog A. Biodistribution of a high dose of diamond, graphite, and graphene oxide nanoparticles after multiple intraperitoneal injections in rats // Nanoscale research letters. 2015. Vol. 10, №1. P. 1–14.

84. Kyriakopoulos A.M., Nigh G., McCullough P.A., Seneff S. Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Activation, p53, and Autophagy Inhibition Characterize the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein Induced Neurotoxicity // Cureus. 2022. Vol. 14, N12. P. e32361. DOI: 10.7759/cureus.32361.

85. Leclerc S., Royal V., Lamarche C., Laurin L.P. Minimal Change Disease With Severe Acute Kidney Injury Following the Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine: A Case Report // Am J Kidney Dis. 2021. Vol. 78, N4. P. 607–610. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.06.008.

86. Lee E.J., Cines D.B., Gernsheimer T., Kessler C., Michel M., Tarantino M.D., Semple J.W., Arnold D.M., Godeau B., Lambert M.P., Bussel J.B. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination // Am J Hematol. 2021. Vol. 96, N5. P. 534–537. DOI: 10.1002/ajh.26132.

87. Lee K.M.N., Junkins E.J., Luo C., Fatima U.A., Cox M.L., Clancy K.B.H. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination // Sci Adv. 2022. Vol. 8, N28. P. eabm7201. DOI: 10.1126/sciadv.abm7201.

88. Liu J., Wang J., Xu J., Xia H., Wang Y., Zhang C., Chen W., Zhang H., Liu Q., Zhu R., Shi Y., Shen Z., Xing Z., Gao W., Zhou L., Shao J., Shi J., Yang X., Deng Y., Wu L., Lin Q., Zheng C., Zhu W., Wang C., Sun Y.E., Liu Z. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines // Cell Discov. 2021. Vol. 7, N1. P. 99. DOI: 10.1038/s41421-021-00329-3.

89. Liu Y.., Luo Y, Wu J., Wang Y., Yang X., Yang R., Wang B., Yang J., Zhang N. Graphene oxide can induce in vitro and in vivo mutagenesis // Sci Rep. 2013. Vol. 11, №3. P. 3469. DOI: 10.1038/srep03469.

90. Luisetto M. Graphene and Derivates: Physico-Chemical and Toxicology Properties in the mRNA Vaccine Manifacturing Strategy. // Sci World J Pharm Sci. Vol. 1, №2. P. 1–23.

91. Maniscalco G.T., Manzo V., Di Battista M.E., Salvatore S., Moreggia O., Scavone C., Capuano A. Severe Multiple Sclerosis Relapse After COVID-19 Vaccination: A Case Report // Front Neurol. 2021. Vol. 12. P. 721502. DOI: 10.3389/fneur.2021.721502.

92. Manno E.C., Amodio D., Cotugno N., Rossetti C., Giancotta C., Santilli V., Zangari P., Rotulo G.A., Villani A., Giglioni E., Turchetta A., Cafiero G., Franceschini A., Chinali M., Porzio O., Secinaro A., Palma P. Higher Troponin Levels on Admission are associated With Persistent Cardiac Magnetic Resonance Lesions in Children Developing Myocarditis After mRNA-Based COVID-19 Vaccination // Pediatr Infect Dis J. 2023. Vol. 42, N2. P. 166–171. DOI: 10.1097/INF.0000000000003762.

93. Masset C., Kervella D., Kandel-Aznar C., Fantou A., Blancho G., Hamidou M. Relapse of IgG4-related nephritis following mRNA COVID-19 vaccine // Kidney Int. 2021. Vol. 100, N2. P. 465–466. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.002. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34116086; PMCID: PMC8186934.

94. Matar S.G., Nourelden A.Z., Assar A., Bahbah E.I., Alfryjat A.M., Hasabo E.A., Matar S.A., Bishtawi S.N., Alhoubani M., Yahia A.B., Ragab K.M., Salameh L.M., Salameh L.S.E., Zaazouee M.S., Al-Kafarna M., Elshanbary A.A., Almadhoon H.W., Bakdash S.T., Adam O.A.B., Malih A.N., Habash S.A.E., Basiouny R.M.T., Ahmad A., Hamid R.M.A., Habib B.Y., Elokl D.N., Abdalraheem H.H., Atia E.A., Yousif N.I.A., Al-Ali F.H., Alshaer I.M., Abdulali F.E., Ayesh H.A., Jabari A.Y., Egzait R.A., Munshar N.A.A., Alkhraibat A.A., Ibreerah A.H., Basheti I.A. Effect of COVID-19 vaccine on menstrual experience among females in six Arab countries: A cross sectional study // Influenza Other Respir Viruses. 2022. Vol. 28. №17(1). P. e13088. DOI: 10.1111/irv.13088.

95. Medicherla C.B., Pauley R.A., de Havenon A., Yaghi S., Ishida K., Torres J.L. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the COVID-19 Pandemic // J Neuroophthalmol. 2020. Vol. 40, N4. P. 457–462. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001122.

96. Min Y.G., Ju W., Ha Y.E., Ban J.J., Lee S.A., Sung J.J., Shin J.Y. Sensory Guillain-Barre syndrome following the ChAdOx1 nCov-19 vaccine: Report of two cases and review of literature // J Neuroimmunol. 2021. Vol. 359. P. 577691. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577691.

97. Minenko I.A., Artamonov M.J., Khadartsev A.A., Shutygina I.P., Shakhmatova S.A., Shakhmatova S.A., Smekalkina L.V. COVID-19: potential for hemotherapy with ozone therapy of patients after acute circulatory disorders // Natural Volatiles and Essential Oils. 2021. Vol. 8, № 5. P. 11090–11099.

98. Moghimi S.M. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines // Mol Ther. 2021. Vol. 29, N3. P. 898–900. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030.

99. Moghimi S.M., Simberg D. Pro-inflammatory concerns with lipid nanoparticles // Mol Ther. 2022. Vol. 30, N6. P. 2109–2110. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.04.011.

100. Morais P., Adachi H., Yu Y.T. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines // Front Cell Dev Biol. 2021. Vol. 4, № 9. P. 789427. DOI: 10.3389/fcell.2021.789427.

101. Morlidge C., El-Kateb S., Jeevaratnam P., Thompson B. Relapse of minimal change disease following the AstraZeneca COVID-19 vaccine // Kidney Int. 2021. Vol. 100, N2. P. 459. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.005.

102. Muto R., Ohashi H. [Fetal thalidomide syndrome] // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2001. Vol. 33. P. 700–701.

103. Ndeupen S., Qin Z., Jacobsen S., Bouteau A., Estanbouli H., Igyártó B.Z. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory // iScience. 2021. Vol. 24, N12. P. 103479. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103479.

104. Nezakati T., Cousins B.G., Seifalian A.M. Toxicology of chemically modified graphene-based materials for medical application // Arch Toxicol. 2014. Vol. 88, N11. P. 1987–2012. DOI: 10.1007/s00204-014-1361-0.

105. Ogata A.F., Cheng C.A., Desjardins M., Senussi Y., Sherman A.C., Powell M., Novack L., Von S., Li X., Baden L.R., Walt D.R. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients // Clin Infect Dis. 2022. Vol. 74, N4. P. 715–718. DOI: 10.1093/cid/ciab465.

106. Ou L., Song B., Liang H., Liu J., Feng X., Deng B., Sun T., Shao L. Toxicity of graphene-family nanoparticles: a general review of the origins and mechanisms // Part Fibre Toxicol. 2016. Vol. 13, N1. P. 57. DOI: 10.1186/s12989-016-0168-y.

107. Park E.J., Lee G.H., Han B.S., Lee B.S., Lee S., Cho M.H., Kim J.H., Kim D.W. Toxic response of graphene nanoplatelets in vivo and in vitro // Arch Toxicol. 2015. Vol. 89, N9. P. 1557–1568. DOI: 10.1007/s00204-014-1303-x.

108. Patone M., Handunnetthi L., Saatci D., Pan J., Katikireddi S.V., Razvi S., Hunt D., Mei X.W., Dixon S., Zaccardi F., Khunti K., Watkinson P., Coupland C.A.C., Doidge J., Harrison D.A., Ravanan R., Sheikh A., Robertson C., Hippisley-Cox J. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection // Nat Med. 2021. Vol. 27, N12. P. 2144–2153. DOI: 10.1038/s41591-021-01556-7.

109. Pillay J., Gaudet L., Wingert A., Bialy L., Mackie A.S., Paterson D.I., Hartling L. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review // BMJ. 2022. Vol. 378. P. e069445. DOI: 10.1136/bmj-2021-069445.

110. Plinio I., Stagi L. Carbon-based antiviral nanomaterials: graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective // Chemical science. 2020. Vol. 11, № 26. P. 6606–6622.

111. Ramdeny S., Lang A., Al-Izzi S., Hung A., Anwar I., Kumar P. Management of a patient with a rare congenital limb malformation syndrome after SARS-CoV-2 vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia (VITT) // Br J Haematol. 2021. Vol. 195, N3. P. 299. DOI: 10.1111/bjh.17619.

112. Rodríguez Y., Rojas M., Beltrán S., Polo F., Camacho-Domínguez L., Morales S.D., Gershwin M.E., Anaya J.M. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review // J Autoimmun. 2022. Vol. 132. P. 102–898. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102898.

113. Salas E.C., Sun Z., Lüttge A., Tour J.M. Reduction of graphene oxide via bacterial respiration // ACS Nano. 2010. Vol. 4, N8. P. 4852–4856. DOI: 10.1021/nn101081t.

114. Sametband M., Kalt I., Gedanken A., Sarid R. Herpes simplex virus type-1 attachment inhibition by functionalized graphene oxide // ACS Appl Mater Interfaces. 2014. Vol. 6, № 2. P. 1228–1235. DOI: 10.1021/am405040z.

115. Scharf R.E., Alberio L. COVID-19: SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia // Hamostaseologie. 2021. Vol. 41, N3. P. 179–182. DOI: 10.1055/a-1369-3488.

116. Seabra A.B., Paula A.J., de Lima R., Alves O.L., Durán N. Nanotoxicity of graphene and graphene oxide // Chem Res Toxicol. 2014. Vol. 27, N2. P. 159–168. DOI: 10.1021/tx400385x.

117. Seneff S., Kyriakopoulos A.M., Nigh G., et al. SARS-CoV-2 Spike Protein in the Pathogenesis of Prion-like Diseases // Authorea. 2022. DOI:10.22541/au.166069342.27133443/v1

118. Sengupta J., Hussain C.M. Carbon nanomaterials to combat virus: A perspective in view of COVID-19 // Carbon Trends. 2020. №1. P. 100019.

119. Shadpour M., Azadi E., Hussain C.M. Fight against COVID-19 pandemic with the help of carbon-based nanomaterials // New Journal of Chemistry. 2021. №45(20). P. 101–102

120. Shadpour M., Azadi E., Hussain C.M. Protection, disinfection, and immunization for healthcare during the COVID-19 pandemic: Role of natural and synthetic macromolecules // Science of The Total Environment. 2021. Vol. 776. P. 145989.

121. Suzuki Y.J., Gychka S.G. SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines // Vaccines (Basel). 2021. Vol. 9, N1. P. 36. DOI: 10.3390/vaccines9010036.

122. Theoharides T.C. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? // Mol Neurobiol. 2022. Vol. 59, N3. P. 1850–1861. DOI: 10.1007/s12035-021-02696-0.

123. Theoharides T.C., Conti P. Be aware of SARS-CoV-2 spike protein: There is more than meets the eye // J Biol Regul Homeost Agents. 2021. Vol. 35, N3. P. 833–838. DOI: 10.23812/THEO_EDIT_3_21.

124. Trougakos I.P., Terpos E., Alexopoulos H., Politou M., Paraskevis D., Scorilas A., Kastritis E., Andreakos E., Dimopoulos M.A. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis // Trends Mol Med. 2022. Vol. 28, N7. P. 542–554. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.04.007.

125. Tsilingiris D., Vallianou N.G., Karampela I., Liu J., Dalamaga M. Potential implications of lipid nanoparticles in the pathogenesis of myocarditis associated with the use of mRNA vaccines against SARS-CoV-2 // Metabol Open. 2022. Vol. 13. P. 100159. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100159.

126. Wang D., Zhu L., Chen J.F., Dai L. Can graphene quantum dots cause DNA damage in cells? // Nanoscale. 2015. Vol. 7, №7(21). P. 9894–901. DOI: 10.1039/c5nr01734c.

127. Wang S., Mortazavi J., Hart J.E., Hankins J.A., Katuska L.M., Farland L.V., Gaskins A.J., Wang Y.X., Tamimi R.M., Terry K.L., Rich-Edwards J.W., Missmer S.A., Chavarro J.E. A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics // Am J Obstet Gynecol. 2022. Vol. 227, N5. P. 739.e1–739.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.003.

128. Wen K.P., Chen Y.C., Chuang C.H., Chang H.Y., Lee C.Y., Tai N.H. Accumulation and toxicity of intravenously-injected functionalized graphene oxide in mice // J Appl Toxicol. 2015. Vol. 35, N10. P. 1211–1218. DOI: 10.1002/jat.3187.

129. Wu J. Expression of Concern: Potential Risks and Unknown Effects of mRNA Vaccines on Population Health (6th Rev). Damages Are Being Materialized // International Journal of Coronaviruses. 2022. Vol. 4, N2. P. 7–43.

130. Xiaoyong Z., Yin J., Peng C., Hu W., Zhu Z., Li W., Fan C., Huang Q. Distribution and biocompatibility studies of graphene oxide in mice after intravenous administration // Carbon 49. 2011. № 3. P. 986–995.

131. Xu L., Xiang J., Liu Y., Xu J., Luo Y., Feng L., Liu Z., Peng R. Functionalized graphene oxide serves as a novel vaccine nano-adjuvant for robust stimulation of cellular immunity // Nanoscale. 2016. Vol. 8, №6. P. 3785–3795. DOI: 10.1039/c5nr09208f.

132. Yang K., Gong H., Shi X., Wan J., Zhang Y., Liu Z. In vivo biodistribution and toxicology of functionalized nano-graphene oxide in mice after oral and intraperitoneal administration // Biomaterials. 2013. Vol. 34, №11. P. 2787–2795. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.001.

133. Yonker L.M., Swank Z., Bartsch Y.C., Burns M.D., Kane A., Boribong B.P., Davis J.P., Loiselle M., Novak T., Senussi Y., Cheng C.A., Burgess E., Edlow A.G., Chou J., Dionne A., Balaguru D., Lahoud-Rahme M., Arditi M., Julg B., Randolph A.G., Alter G., Fasano A., Walt D.R. Circulating Spike Protein

Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis // Circulation. 2023. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025.

134. Zhang W., Wang C., Li Z., Lu Z., Li Y., Yin J.J., Zhou Y.T., Gao X., Fang Y., Nie G., Zhao Y. Unraveling stress-induced toxicity properties of graphene oxide and the underlying mechanism // Adv Mater. 2012. Vol. 24, N39. P. 5391–5397. DOI: 10.1002/adma.201202678.

135. Zin Tun G.S., Gleeson D., Al-Joudeh A., Dube A. Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed // J Hepatol. 2022. Vol. 76, N3. P. 747–749. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.031.

References

1. Golubeva NV, Ivanov DV, Troickij MS. Panicheskie rasstrojstva vo vnutrisemejnyh otnoshenijah, kak posledstvija vozdejstvija koronavirusnoj infekcii (obzor literatury) [Panic disorders in intra-family relations as consequences of exposure to coronavirus infection (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie. 2020 [cited 2020 Apr 24];2 [about 8 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-2/1-5.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16629.

2. Ivanov DV. K voprosu o prichinah smertnosti v 2020 godu. Sohranenie zdorov'ja naselenija kak global'naja problema sovremennosti [On the causes of mortality in 2020. Preservation of public health as a global problem of our time. Materials of the international interdisciplinary scientific and practical conference]. Materialy mezhdunarodnoj mezhdisciplinarnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Sankt-Peterburg, 9-10 aprelja 2021 g. SPb.: Izd-vo «Rus'»; 2021. Russian.

3. Ivanov DV, Diall GH. Vozmozhnosti fraktal'nogo analiza v korrekcii organizacii medicinskoj pomoshhi [The possibilities of fractal analysis in the correction of the organization of medical care]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2021;3:82-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88. Russian.

4. Ivanova AA, Mihajlov AV, Kolbin AS. Teratogennye svojstva lekarstv [Teratogenic properties of drugs. Background of the issue]. Istorija voprosa. Pediatricheskaja farmakologija. 2013;10(1):46-53. Russian.

5. Njanenkov AA. Istorija primenenija preparata talidomida [The history of the use of the drug thalidomide]. Materialy V Mezhdunarodnoj studencheskoj nauchnoj konferencii. 2021. Russian.

6. Tumgoeva RA. Talidomid- simvol odnoj iz samyh dramaticheskih katastrof v istorii mediciny [Thalidomide is a symbol of one of the most dramatic catastrophes in the history of medicine], Alleja nauki. 2017;4(15):236-9. Russian.

7. Khadarcev AA. Biofizicheskie aspekty upravlenija zhiznedejatel'nost'ju koronavirusov (obzor literatury) [Biophysical aspects of coronavirus vital activity management (literature review)]. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2020;27(1):119-24. Russian.

8. Khadarcev 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 2020 Sep 18];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.

9. Khadarcev AA, Volkov AV. Zakonomernosti prostranstvennoj dinamiki jepidemicheskogo processa COVID-19 v areale Vostochnoj Evropy [Patterns of spatial dynamics of the epidemic process COVID-19 in the area of Eastern Europe]. V sb.: Sovremennye problemy jekologii. Sbornik dokladov XXVII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Tul'skij gosudarstvennyj universitet, 2021. Russian.

10. Khadartsev AA, Volkov AV. Zakonomernosti formirovaniya maksimuma epidemicheskogo protsessa COVID-19 v Rossii v nachale 2022 goda. V sbornike: Prioritetnye napravleniya razvitiya nauki i tekhnologiy. doklady XXX mezhdunarodnoy nauch.-praktich. konf.. Pod obshch. red. V.M. Panarina [Patterns of formation of the maximum of the epidemic process COVID-19 in Russia at the beginning of 2022. In the collection: Priority directions of science and technology devel-opment. reports of the XXX International Scientific and practical conference. Under the general editorship of V.M. Panarin]; 2022. Russian.

11. Khadarcev AA, Volkov AV. Matematicheskie modeli tekushhego jetapa jepidemii COVID-19 v Rossii i ih osobennosti [Mathematical models of the current stage of the COVID-19 epidemic in Russia and their features]. V sb.: Prioritetnye napravlenija razvitija nauki i tehnologij. XXIX Mezhdunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija. Tula, 2021. Russian.

12. Khadarcev AA, Volkov AV. Jevristicheskie vozmozhnosti rezul'tatov dekompozicii jepidemicheskogo processa COVID-19 v Rossii [Heuristic possibilities of the results of decomposition of the epidemic process COVID-19 in Russia]. V sb.: Sovremennye problemy jekologii. Sbornik dokladov XXVII Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Tul'skij gosudarstvennyj universitet. 2021. Russian.

13. Khadarcev AA, Volkov AV, Kashinceva LV. Osnovanija i rezul'taty primenenija metodologii geofiziki dlja razrabotki social'nyh polej (na primere zabolevaemosti COVID-19 v RF) [Bases and results of application of geophysics methodology for the development of social fields (on the example of COVID-19 morbidity in the Russian Federation)]. V sb.: Social'no-jekonomicheskie i jekologicheskie problemy gornoj promyshlennosti, stroitel'stva i jenergetiki. 2021. Russian.

14. Khadarcev AA, Volkov AV, Kashinceva LV. Prognoz urovnej i vremennoj struktury faz jepidemiologicheskogo processa COVID-19 v RF [Forecast of levels and time structure of phases of the epidemiological process COVID-19 in the Russian Federation]. V sb.: Social'no-jekonomicheskie i jekologicheskie problemy gornoj promyshlennosti, stroitel'stva i jenergetiki. 2021. Russian.

15. Khadartsev AA, Kireev SS, Ivanov DV. Vozmozhnosti gelij-kislorodnoj terapii pnevmonij pri koronavirusnoj infekcii (obzor literatury) [Possibilities of helium-oxygen therapy for pneumonia of coronavirus infection (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 May 15];3 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/1-3.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16644.

16. Khadarcev AA, Simonenkov AP, Tokarev AR. Sposob oksigenirujushhej funkcii ljogkih u bol'nyh novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) c dyhatel'noj nedostatochnost'ju, naho-djashhihsja na respiratornoj podderzhke [Method of oxygenating lung function in patients with new coronavirus infection (COVID-19) with respiratory insufficiency who are on respiratory support]. Patent na izobretenie 2735797 S1, 09.11. 2020. Zajavka № 2020125784 ot 03.08.2020. Russian.

17. Khadarcev AA, Tokarev AR. Reabilitacija posle perenesjonnogo novogo infekcionnogo zabolevanija COVID-19 [Rehabilitation after a new infectious disease COVID-19]. Tula; 2021. Russian.

18. Khromushin VA, Khadartsev AA, Grachev RV, Kelman TV. Regional'nyy monitoring smertnosti v rakurse COVID-19 [Regional mortality monitoring from COVID-19]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:77-81. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-77-81. Russian.

19. Khromushin VA, Grachev RV, Borisova ON, Khadartsev AA. Analiz smertnosti naselenija Tul'skoj oblasti pri hronicheskoj ishemicheskoj bolezni serdca s Covid-19 v 2020-2021 godah [Analysis of mortality of the population of the Tula region at chronic coronary heart disease with Covid-19 in 2020-2021]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2022 [cited 2022 Feb 24];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-1/1-7.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-1-1-7.

20. Chebotar' IV, Shagin DA. O nepredskazuemosti rezul'tatov immunoterapii i immunoprofilaktiki COVID-19 [On the unpredictability of the results of immunotherapy and immunoprophylaxis COVID-19]. Vestnik RGMU. 2020;2:14-6. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.025. Russian.

21. Akaishi T, Onodera T, Takahashi T, Harigae H, Ishii T. Reports of acute adverse events in mRNA COVID-19 vaccine recipients after the first and second doses in Japan. Sci Rep. 2022.;12(1):15510. DOI: 10.1038/s41598-022-19936-5.

22. Akiyama H, Kakiuchi S, Rikitake J, Matsuba H, Sekinada D, Kozuki Y, Iwata N. Immune thrombocytopenia associated with Pfizer-BioNTech's BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. IDCases. 2021;25:e01245. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01245.

23. Aldén M., Olofsson Falla F., Yang D., Barghouth M., Luan C., Rasmussen M., De Marinis Y. Intracellular Reverse Transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 In Vitro in Human Liver Cell Line. Curr Issues Mol Biol. 2022;44(3):1115-26. DOI: 10.3390/cimb44030073.

24. Aleem A, Nadeem AJ. Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

25. Baena-García L, Aparicio VA, Molina-López A, Aranda P, Cámara-Roca L, Ocón-Hernández O. Premenstrual and menstrual changes reported after COVID-19 vaccination: The EVA project // Womens Health (Lond). 2022. Vol.18. P:17455057221112237. DOI: 10.1177/17455057221112237.

26. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, Laska ME, Smith M, Almarsson Ö, Thompson J, Ribeiro AM, Watson M, Zaks T, Ciaramella G. Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. Mol Ther. 2017;25(6):1316-27. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.

27. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, Militello M, Bideau ML, Colson P, Fantini J, Scola B. SARS-CoV-2 Spike Protein Induces Hemagglutination: Implications for COVID-19 Morbidities and Therapeutics and for Vaccine Adverse Effects. Int J Mol Sci. 2022;23(24):15480. DOI: 10.3390/ijms232415480.

28. Bril F, Al Diffalha S, Dean M, Fettig DM. Autoimmune hepatitis developing after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: Causality or casualty? J. Hepatol. 2021;75:222-4.

29. Cao W, He L, Cao W, Huang X, Jia K, Dai J. Recent progress of graphene oxide as a potential vaccine carrier and adjuvant. Acta Biomaterialia. 2020;112:14-28.

30. Cari L, Fiore P, Naghavi Alhosseini M, Sava G, Nocentini G. Blood clots and bleeding events following BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: An analysis of European data. J Autoimmun. 2021;122:102685. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102685.

31. Chai Q, Nygaard U, SchmidtRC, ZarembaT, Møller AM, Thorvig CM. Multisystem inflammatory syndrome in a male adolescent after his second Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. Acta Paediatr. 2022:111:125-7.

32. Chatterjee N, Yang J, Choi J. Differential genotoxic and epigenotoxic effects of graphene family nanomaterials (GFNs) in human bronchial epithelial cells. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016:798-799:1-10. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2016.01.006.

33. Chng ELK, Pumera M. Toxicity of graphene related materials and transition metal dichalcogenides. Rsc Advances.2015;5(4):3074-80.

34. Chiu SN, Chen YS, Hsu CC, Hua YC, Tseng WC, Lu CW, Lin MT, Chen CA, Wu MH, Chen YT, Chien TH, Tseng CL, Wang JK. Changes of ECG parameters after BNT162b2 vaccine in the senior high school students. Eur J Pediatr. 2023;5:1-8. DOI: 10.1007/s00431-022-04786-0.

35. Cognetti JS, Miller BL. Monitoring Serum Spike Protein with Disposable Photonic Biosensors Following SARS-CoV-2 Vaccination. Sensors. 2021;21:5857.

36. Cosentino M, Marino F. The spike hypothesis in vaccine-induced adverse effects: questions and answers. Trends Mol Med. 2022;28(10):797-9. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.07.009.

37. Dinetz E. Case Series of Three Neurological Side Effects in Younger-Aged Individuals After Pfizer's mRNA Vaccine. Cureus. 2022;14(4):e23779. DOI: 10.7759/cureus.23779.

38. Dolgin E. The tangled history of mRNA vaccines. Nature. 2021;597:318-24. DOI: https://doi.org/10.1038/d41586-021-02483-w.

39. Domenech J, Rodríguez-Garraus A, López de Cerain A, Azqueta A, Catalán J. Genotoxicity of Graphene-Based Materials. Nanomaterials (Basel). 2022;24(11):1795. DOI: 10.3390/nano12111795.

40. Duch MC, Budinger GR, Liang YT, Soberanes S, Urich D, Chiarella SE, Campochiaro LA, Gonzalez A, Chandel NS, Hersam MC, Mutlu GM. Minimizing oxidation and stable nanoscale disper-sion improves the biocompatibility of graphene in the lung. Nano Lett. 2011;11(12):5201-77. DOI: 10.1021/nl202515a.

41. Dudek I, Skoda M, Jarosz A, Szukiewicz D. The Molecular Influence of Graphene and Graphene Oxide on the Immune System Under In Vitro and In Vivo Conditions. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;3:195-215. DOI: 10.1007/s00005-015-0369-3.

42. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, Pearson JT, Darney BG. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vac-cination: A U.S. Cohort. Obstet Gynecol. 2022;139(4):481-9. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004695.

43. Edelman A, Boniface ER, Male V, Cameron ST, Benhar E, Han L, Matteson KA, Van Lamsweerde A, Pearson JT, Darney BG. Association between menstrual cycle length and covid-19 vaccination: global, retrospective cohort study of prospectively collected data. BMJ Med. 2022;.1(1)e000297. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000297.

44. Eid E, Abdullah L, Kurban M, Abbas O. Herpes zoster emergence following mRNA COVID-19 vaccine. J Med Virol. 2021;93(9):5231-2. DOI: 10.1002/jmv.27036.

45. Estep BK, Kuhlmann CJ, Osuka S, Suryavanshi GW, Nagaoka-Kamata Y, Samuel CN, Blucas MT, Jepson CE, Goepfert PA., Kamata M. Skewed fate and hematopoiesis of CD34+ HSPCs in umbilical cord blood amid the COVID-19 pandemic. iScience. 2022;25(12):105544. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105544.

46. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Shekarriz-Foumani R, Kolahi AA, Singh K, Safiri S. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series. Rev Med Virol. 2022;32(4):e2318. DOI: 10.1002/rmv.2318.

47. Fertig TE, Chitoiu L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E, Angheluta G, Dobre M, Serbanescu A, Hinescu ME, Gherghiceanu M. Vaccine mRNA Can Be Detected in Blood at 15 Days Post-Vaccination. Biomedicines. 2022;10(7):1538. DOI: 10.3390/biomedicines10071538.

48. Finsterer J. Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. Acta Neurol Scand. 2022;145(1):5-9. DOI: 10.1111/ane.13550.

49. Föhse K, Geckin B. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses. medRxiv 2021;05.03.21256520.

50. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. Eur J Haematol. 2021;107(2):173-80. DOI: 10.1111/ejh.13665.

51. Freise NF, Kivel M, Grebe O, Meyer C, Wafaisade B, Peiper M, Zeus T, Schmidt J, Neuwahl J, Jazmati D, Luedde T, Bölke E, Feldt T, Jensen BEO, Bode J, Keitel V, Haussmann J, Tamaskovics B, Budach W, Fischer JC, Knoefel WT, Schneider M, Gerber PA, Pedoto A, Häussinger D, van Griensven M, Rezazadeh A, Flaig Y, Kirchner J, Antoch G, Schelzig H, Matuschek C. Acute cardiac side effects after COVID-19 mRNA vaccination: a case series. Eur J Med Res. 2022;27(1):80. DOI: 10.1186/s40001-022-00695-y.

52. Gat I, Kedem A, Dviri M, Umanski A, Levi M, Hourvitz A, Baum M. Covid-19 vaccination BNT162b2 temporarily impairs semen concentration and total motile count among semen donors. Andrology. 2022;10(6):1016-22. DOI: 10.1111/andr.13209.

53. Giovannini F, Benzi-Cipelli R, Pisano G. Dark-Field Microscopic Analysis on the Blood of 1,006 Symptomatic Persons After Anti-COVID mRNA Injections from Pfizer/BioNtech or Moderna. International, Journal of Vaccine Theory, Practice, and Research. 2022;2(2):385-444.

54. Golbamaki N, Rasulev B, Cassano A, Marchese Robinson RL, Benfenati E, Leszczynski J, Cronin MT. Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms. Nanoscale. 2015;7(6):2154-98. DOI: 10.1039/c4nr06670g.

55. Gurunathan S, Han JW, Eppakayala V, Kim JH. Green synthesis of graphene and its cytotoxic effects in human breast cancer cells. Int J Nanomedicine. 2013;8:1015-27. DOI: 10.2147/IJN.S42047.

56. Gurunathan S, Kim JH. Synthesis, toxicity, biocompatibility, and biomedical applications of graphene and graphene-related materials. Int J Nanomedicine. 2016;5(11):1927-45. DOI: 10.2147/IJN.S105264.

57. Haji NJr, Ali S, Wahashi EA, Khalid M, Ramamurthi K. Johnson and Johnson COVID-19 Vaccination Triggering Pheochromocytoma Multisystem Crisis. Cureus. 2021;13(9):e18196. DOI: 10.7759/cureus.18196.

58. Hanna N, Heffes-Doon A, Lin X. Detection of Messenger RNA COVID-19 Vaccines in Human Breast Milk. JAMA Pediatr. 2022;176(12):1268-70. DOI:10.1001/jamapediatrics.2022.3581.

59. Hertel M, Heiland M, Nahles S, von Laffert M, Mura C, Bourne PE, Preissner R, Preissner S. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(8):1342-8. DOI: 10.1111/jdv.18184.

60. Holzworth A, Couchot P, Cruz-Knight W, Brucculeri M. Minimal change disease following the Moderna mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. Kidney Int. 2021;100(2);463-4. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.007.

61. Hoshino N, Yanase M, Ichiyasu T, Kuwahara K, Kawai H, Muramatsu T, Ishii H, Tsukamoto T, Morimoto SI, Izawa H. An autopsy case report of fulminant myocarditis: Following mRNA COVID-19 vaccination. J Cardiol Cases. 2022;26(6):391-4. DOI: 10.1016/j.jccase.2022.06.006.

62. https://adelaidefreedomrally.com/wp-content/uploads/2021/08/2021.08.01-01.06-redvoicemedia-61069c71579fe.pdf.

63. https://childrenshealthdefense.org/defender/covid-vaccine-spike-protein-travels-from-injection-site-organ-damage.

64. https://childrenshealthdefense.org/defender/mrna-technology-covid-vaccine-lipid-nanoparticles-accumulate-ovaries.

65. https://gisaid.org/database-features/influenza-genomic-epidemiology.

66. https://patents.google.com/patent/CN112089834A/en.

67. https://patents.google.com/patent/CN112220919A/en.

68. https://patents.google.com/patent/WO2020160397A1/en.

69. https://web.archive.org/web/20210826113846/https:/www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm.

70. https://www.docdroid.net/xq0Z8B0/pfizer-report-japanese-government-pdf.

71. https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-preliminary-view-suggests-no-specific-issue-batch-used-austria.

72. https://www.informedchoiceaustralia.com/post/1000-peer-reviewed-studies-questioning-covid-19-vaccine-safety.

73. https://www.lifesitenews.com/news/thousands-report-developing-abnormal-tumors-following-covid-shots.

74. https://www.researchgate.net/publication/358284707_DNA_CRYSTALS_NANOTECHNOLOGY_IN_COVID19_VACCINES.

75. https://www.vidal.ru/drugs/gam-covid-vac.

76. https://bmje.org/index.php/IMMUNITET.

77. Hunter PR. Thrombosis after covid-19 vaccination. BMJ. 2021;373:958. DOI: 10.1136/bmj.n958.

78. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, Lapuente D, Steininger P, Habenicht K, Wytopil M, Beileke S, Schäfer S, Zhong J, Ssebyatika G., Krey T, Falcone V, Schülein C, Peter AS, Nganou-Makamdop K, Hengel H, Held J, Bogdan C, Überla K, Schober K, Winkler TH, Tenbusch M. Class switch towards non-inflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. Sci Immunol. 2022:eade 2798. DOI: 10.1126/sciimmunol.ade2798.

79. Ivask A, Voelcker NH, Seabrook SA, Hor M, Kirby JK, Fenech M, Davis TP., Ke PC. DNA melting and genotoxicity induced by silver nanoparticles and grapheme. Chem Res Toxicol. 2015;28(5):1023-35. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00052.

80. Jacobson BF, Schapkaitz E, Mer M, Louw S, Haas S, Buller HR, Brenner B, Abdool-Carrim ATO, De Jong P, Hsu P, Jankelow D, Lebos M, Levy B, Radford H, Rowji P, Redman L, Sussman M, Van der Jagt D, Wessels PF, Williams PG. Society Of Thrombosis And Haemostasis OBOTSA. Recommendations for the diagnosis and management of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. S Afr Med J. 2021;111(6):535-7.

81. Kajiwara S, Akiyama N, Baba H, Ohta M. Association between COVID-19 vaccines and the menstrual cycle in young Japanese women. J Infect Chemother. 2023;7:S1341-321X(23)00004-1. DOI: 10.1016/j.jiac.2023.01.003.

82. Kervella D, Jacquemont L, Chapelet-Debout A, Deltombe C, Ville S. Minimal change disease relapse following SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Kidney Int. 2021;100(2):457-8. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.033.

83. Kurantowicz N, Strojny B, Sawosz E, Jaworski S, Kutwin M, Grodzik M, Wierzbicki M, Lipińska L, Mitura K, Chwalibog A. Biodistribution of a high dose of diamond, graphite, and graphene oxide nanoparticles after multiple intraperitoneal injections in rats. Nanoscale research letters. 2015;10(1):1-14.

84. Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, Seneff S. Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) Activation, p53, and Autophagy Inhibition Characterize the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein Induced Neurotoxicity. Cureus. 2022;14(12):e32361. DOI: 10.7759/cureus.32361.

85. Leclerc S, Royal V, Lamarche C, Laurin LP. Minimal Change Disease With Severe Acute Kidney Injury Following the Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine: A Case Report. Am J Kidney Dis. 2021;78(4):607-10. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.06.008.

86. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, Kessler C, Michel M, Tarantino MD, Semple JW, Arnold DM, Godeau B, Lambert MP., Bussel J.B. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. Am J Hematol. 2021;96(5):534-7. DOI: 10.1002/ajh.26132.

87. Lee KMN, Junkins EJ, Luo C, Fatima UA, Cox ML, Clancy KBH. Investigating trends in those who experience menstrual bleeding changes after SARS-CoV-2 vaccination. Sci Adv. 2022;8(28):eabm7201. DOI: 10.1126/sciadv.abm7201.

88. Liu J, Wang J, Xu J, Xia H, Wang Y, Zhang C, Chen W, Zhang H, Liu Q, Zhu R, Shi Y, Shen Z, Xing Z, Gao W, Zhou L, Shao J, Shi J, Yang X, Deng Y, Wu L, Lin Q, Zheng C, Zhu W, Wang C, Sun YE, Liu Z. Comprehensive investigations revealed consistent pathophysiological alterations after vaccination with COVID-19 vaccines. Cell Discov. 2021;7(1):99. DOI: 10.1038/s41421-021-00329-3.

89. Liu Y, Luo Y, Wu J, Wang Y, Yang X, Yang R, Wang B, Yang J, Zhang N. Graphene oxide can induce in vitro and in vivo mutagenesis. Sci Rep. 2013;11(3):3469. DOI: 10.1038/srep03469.

90. Luisetto M. Graphene and Derivates: Physico-Chemical and Toxicology Properties in the mRNA Vaccine Manifacturing Strategy. Sci World J Pharm Sci. 1(2):1-23.

91. Maniscalco GT, Manzo V, Di Battista ME, Salvatore S, Moreggia O, Scavone C, Capuano A. Severe Multiple Sclerosis Relapse After COVID-19 Vaccination: A Case Report. Front Neurol. 2021;12:721502. DOI: 10.3389/fneur.2021.721502.

92. Manno EC, Amodio D, Cotugno N, Rossetti C, Giancotta C, Santilli V, Zangari P, Rotulo GA, Villani A, Giglioni E, Turchetta A, Cafiero G, Franceschini A, Chinali M, Porzio O, Secinaro A, Palma P. Higher Troponin Levels on Admission are associated With Persistent Cardiac Magnetic Resonance Lesions in Children Developing Myocarditis After mRNA-Based COVID-19 Vaccination. Pediatr Infect Dis J. 2023;42(2):166-71. DOI: 10.1097/INF.0000000000003762.

93. Masset C, Kervella D, Kandel-Aznar C, Fantou A, Blancho G, Hamidou M. Relapse of IgG4-related nephritis following mRNA COVID-19 vaccine. Kidney Int. 2021;100(2):465-6. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.002.

94. Matar SG, Nourelden AZ, Assar A, Bahbah EI, Alfryjat AM, Hasabo EA, Matar SA, Bishtawi SN, Alhoubani M, Yahia AB, Ragab KM, Salameh LM, Salameh LSE, Zaazouee MS, Al-Kafarna M, Elshanbary AA, Almadhoon HW, Bakdash ST, Adam OAB, Malih AN, Habash SAE, Basiouny RMT, Ahmad A, Hamid RMA, Habib BY, Elokl DN, Abdalraheem HH, Atia EA, Yousif NIA, Al-Ali FH, Alshaer IM, Abdulali FE, Ayesh HA, Jabari AY, Egzait RA, Munshar NAA, Alkhraibat AA, Ibreerah AH, Basheti IA. Effect of COVID-19 vaccine on menstrual experience among females in six Arab countries: A cross sectional study. Influenza Other Respir Viruses. 2022;28(1):e13088. DOI: 10.1111/irv.13088.

95. Medicherla CB, Pauley RA, de Havenon A, Yaghi S., Ishida K, Torres JL. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in the COVID-19 Pandemic. J Neuroophthalmol. 2020;40(4):457-62. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001122.

96. Min YG, Ju W, Ha YE, Ban JJ, Lee SA, Sung JJ, Shin JY. Sensory Guillain-Barre syndrome following the ChAdOx1 nCov-19 vaccine: Report of two cases and review of literature. J Neuroimmunol. 2021;359:577691. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577691.

97. Minenko IA, Artamonov MJ, Khadartsev AA, Shutygina IP, Shakhmatova SA, Shakhmatova SA, Smekalkina LV. COVID-19: potential for hemotherapy with ozone therapy of patients after acute circulatory disorders. Natural Volatiles and Essential Oils. 2021;8(5):11090-99.

98. Moghimi SM. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. Mol Ther. 2021;29(3): 898-900. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030.

99. Moghimi SM, Simberg D. Pro-inflammatory concerns with lipid nanoparticles. Mol Ther. 2022;30(6):2109-110. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.04.011.

100. Morais P, Adachi H, Yu YT. The Critical Contribution of Pseudouridine to mRNA COVID-19 Vaccines. Front Cell Dev Biol. 2021;4(9):789427. DOI: 10.3389/fcell.2021.789427.

101. Morlidge C, El-Kateb S, Jeevaratnam P, Thompson B. Relapse of minimal change disease following the AstraZeneca COVID-19 vaccine. Kidney Int. 2021;100(2):459. DOI: 10.1016/j.kint.2021.06.005.

102. Muto R, Ohashi H. [Fetal thalidomide syndrome]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2001;33:700-1.

103. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP plat-form's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. iScience. 2021;24(12):103479. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103479.

104. Nezakati T, Cousins BG, Seifalian AM. Toxicology of chemically modified graphene-based materials for medical application. Arch Toxicol. 2014;88(11):1987-2012. DOI: 10.1007/s00204-014-1361-0.

105. Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M, Senussi Y, Sherman AC, Powell M, Novack L, Von S, Li X, Baden LR, Walt DR. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. Clin Infect Dis. 2022;1:74(4):715-8. DOI: 10.1093/cid/ciab465.

106. Ou L, Song B, Liang H, Liu J, Feng X, Deng B, Sun T, Shao L. Toxicity of graphene-family nanoparticles: a general review of the origins and mechanisms. Part Fibre Toxicol. 2016;13(1):57. DOI: 10.1186/s12989-016-0168-y.

107. Park EJ, Lee GH, Han BS, Lee BS, Lee S, Cho MH, Kim JH, Kim DW. Toxic response of graphene nanoplatelets in vivo and in vitro. Arch Toxicol. 2015;89(9):1557-68. DOI: 10.1007/s00204-014-1303-x.

108. Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, Pan J, Katikireddi SV, Razvi S, Hunt D, Mei XW, Dixon S, Zaccardi F, Khunti K, Watkinson P, Coupland CAC, Doidge J, Harrison DA, Ravanan R, Sheikh A, Robertson C, Hippisley-Cox J. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;27(12):2144-53. DOI: 10.1038/s41591-021-01556-7.

109. Pillay J, Gaudet L, Wingert A, Bialy L, Mackie AS, Paterson DI, Hartling L. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. BMJ. 2022;378:e069445. DOI: 10.1136/bmj-2021-069445.

110. Plinio, Stagi L. Carbon-based antiviral nanomaterials: graphene, C-dots, and fullerenes. A perspective. Chemical science. 2020;11(26):6606-22.

111. Ramdeny S, Lang A, Al-Izzi S, Hung A, Anwar I, Kumar P. Management of a patient with a rare congenital limb malformation syndrome after SARS-CoV-2 vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia (VITT). Br J Haematol. 2021;195(3):299. DOI: 10.1111/bjh.17619.

112. Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, Polo F, Camacho-Domínguez L, Morales SD, Gershwin ME, Anaya JM. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. J Autoimmun. 2022;132:102-898. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102898.

113. Salas EC, Sun Z, Lüttge A, Tour JM. Reduction of graphene oxide via bacterial respiration. ACS Nano. 2010;4(8):4852-6. DOI: 10.1021/nn101081t.

114. Sametband M, Kalt I, Gedanken A, Sarid R. Herpes simplex virus type-1 attachment inhibition by functionalized graphene oxide. ACS Appl Mater Interfaces. 2014;6(2):1228-35. DOI: 10.1021/am405040z.

115. Scharf RE, Alberio L. COVID-19: SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. Hamostaseologie. 2021;41(3):179-82. DOI: 10.1055/a-1369-3488.

116. Seabra AB, Paula AJ, de Lima R, Alves OL, Durán N. Nanotoxicity of graphene and graphene oxide. Chem Res Toxicol. 2014;27(2):159-68. DOI: 10.1021/tx400385x.

117. Seneff S, Kyriakopoulos AM, Nigh G. SARS-CoV-2 Spike Protein in the Pathogenesis of Prion-like Diseases. Authorea. 2022. DOI:10.22541/au.166069342.27133443/v1

118. Sengupta J, Hussain CM. Carbon nanomaterials to combat virus: A perspective in view of COVID-19. Carbon Trends. 2020;1:100019.

119. Shadpour M, Azadi E, Hussain CM. Fight against COVID-19 pandemic with the help of carbon-based nanomaterials. New Journal of Chemistry. 2021;45(20):101-2

120. Shadpour M, Azadi E, Hussain CM. Protection, disinfection, and immunization for healthcare during the COVID-19 pandemic: Role of natural and synthetic macromolecules. Science of The Total Environment . 2021;776:145989.

121. Suzuki YJ, Gychka SG. SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. Vaccines (Basel). 2021;9(1):36. DOI: 10.3390/vaccines9010036.

122. Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? Mol Neurobiol. 2022;59(3):1850-61. DOI: 10.1007/s12035-021-02696-0.

123. Theoharides TC, Conti P. Be aware of SARS-CoV-2 spike protein: There is more than meets the eye. J Biol Regul Homeost Agents. 2021;35(3):833-8. DOI: 10.23812/THEO_EDIT_3_21.

124. Trougakos IP, Terpos E, Alexopoulos H, Politou M, Paraskevis D, Scorilas A, Kastritis E, Andreakos E, Dimopoulos MA. Adverse effects of COVID-19 mRNA vaccines: the spike hypothesis. Trends Mol Med. 2022;28(7):542-54. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.04.007.

125. Tsilingiris D, Vallianou NG, Karampela I, Liu J, Dalamaga M. Potential implications of lipid nanoparticles in the pathogenesis of myocarditis associated with the use of mRNA vaccines against SARS-CoV-2. Metabol Open. 2022;13:100159. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100159.

126. Wang D, Zhu L, Chen JF, Dai L. Can graphene quantum dots cause DNA damage in cells? Nanoscale. 2015;7(21):9894-901. DOI: 10.1039/c5nr01734c.

127. Wang S, Mortazavi J, Hart JE, Hankins JA, Katuska LM, Farland LV, Gaskins AJ, Wang YX, Tamimi RM, Terry KL, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Chavarro JE. A prospective study of the association between SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination with changes in usual menstrual cycle characteristics. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(5):739.e1–739.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.07.003.

128. Wen KP, Chen YC, Chuang CH, Chang HY, Lee CY, Tai NH. Accumulation and toxicity of intravenously-injected functionalized graphene oxide in mice. J Appl Toxicol. 2015;35(10):1211-8. DOI: 10.1002/jat.3187.

129. Wu J. Expression of Concern: Potential Risks and Unknown Effects of mRNA Vaccines on Population Health (6th Rev). Damages Are Being Materialized. International Journal of Coronaviruses. 2022;4(2):7-43.

130. Xiaoyong Z, Yin J, Peng C, Hu W, Zhu Z, Li W, Fan C, Huang Q. Distribution and biocompatibility studies of graphene oxide in mice after intravenous administration. Carbon 49. 2011;3:986-95.

131. Xu L, Xiang J, Liu Y, Xu J, Luo Y, Feng L, Liu Z, Peng R. Functionalized graphene oxide serves as a novel vaccine nano-adjuvant for robust stimulation of cellular immunity. Nanoscale. 2016;8(6):3785-95. DOI: 10.1039/c5nr09208f.

132. Yang K, Gong H, Shi X, Wan J, Zhang Y, Liu Z. In vivo biodistribution and toxicology of functionalized nano-graphene oxide in mice after oral and intraperitoneal administration. Biomaterials. 2013;34(11):2787-95. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.001.

133. Yonker LM, Swank Z, Bartsch YC, Burns MD, Kane A, Boribong BP, Davis JP, Loiselle M, Novak T, Senussi Y, Cheng CA, Burgess E, Edlow AG, Chou J, Dionne A, Balaguru D, Lahoud-Rahme M, Arditi M, Julg B, Randolph AG, Alter G, Fasano A, Walt DR. Circulating Spike Protein Detected in Post-COVID-19 mRNA Vaccine Myocarditis. Circulation. 2023. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061025.

134. Zhang W, Wang C, Li Z, Lu Z, Li Y, Yin JJ, Zhou YT, Gao X, Fang Y, Nie G, Zhao Y. Un-raveling stress-induced toxicity properties of graphene oxide and the underlying mechanism. Adv Mater. 2012;24(39):5391-7. DOI: 10.1002/adma.201202678.

135. Zin Tun GS, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A. Immune-mediated hepatitis with the Moderna vaccine, no longer a coincidence but confirmed. J Hepatol. 2022;76(3):747-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.031.

Библиографическая ссылка:
Редько А.А., Иванов Д.В. О механизме действия современных иммунобиологических препаратов (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-8. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-8.pdf (дата обращения: 09.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-8. EDN IPAMUZ*

Bibliographic reference:
Redko AA, Ivanov DV. O mehanizme dejstvija sovremennyh immunobiologicheskih preparatov (nauchnyj obzor literatury) [About mechanism of action of modern immunobiological medications (scientific review of the literature)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 09];1 [about 22 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-8.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-8. EDN IPAMUZ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 615,8 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-9 EDN SJZMLU **

ПРОГРАММЫ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОФЛЕБИТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (лазеротерапия, прессотерапия, роботизированная механотерапия с биологической обратной связью)

Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ[*], А.Д. ФЕСЮН[*], Т.В. АПХАНОВА[*], Л.Г. АГАСАРОВ[*,**], Т.В. КОНЧУГОВА[*], Е.М. СТЯЖКИНА[*], В.А. МОРУНОВА[*]

[*]*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, ул. Новый Арбат, д. 32, Москва, 121099, Россия*
[**]*ФГАОУ ВО «Первый медицинский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия*

Аннотация. Установлено, что посттромбофлебитический синдром нижних конечностей развивается у 20-50% пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен. Несмотря на широкое применение в практике новых оральных антикоагулянтов, отличающихся более высокой безопасностью и надежностью по влиянию на гемокоагуляционный каскад, не удается снизить долю пациентов с выраженными проявлениями посттромбофлебитического синдрома нижних конечностей. Это диктует необходимость разработки и внедрения современных реабилитационных программ для пациентов с посттромбофлебитическим синдром нижних конечностей. ***Целью исследования*** – изучение клинической эффективности и выявление механизмов действия нового немедикаментозного комплекса лечения пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с использованием роботизированной механотерапии с биологической обратной связью, надсосудистой лазеротерапии и прессотерапии. ***Материал и методы исследования***. Под наблюдением находилось 60 пациентов с посттромбофлебитическим синдром нижних конечностей нижних конечностей, которые методом случайной выборки были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы (основной) (*n*=30) получали немедикаментозный комплекс с применением роботизированной механотерапии с биологической обратной связью, надсосудистой лазеротерапии и прессотерапии на фоне эластической компрессии (трикотаж 2-3 классов компрессии) и медикаментозной терапии флеботропным препаратом (комбинация диосмина и гесперидина); пациенты 2-й группы (контрольной) (*n*=30) – получали стандартную эластическую компрессию (2-3 класс компрессии) на фоне приема лимфовенотоника (комбинация диосмина и гесперидина). ***Результаты исследования и заключение.*** Результаты проведенного исследования показали, что предложенный немедикаментозный комплекс реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдром нижних конечностей, оказывает воздействие на различные звенья патогенеза данного заболевания. У пациентов после курсового лечения наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических симптомов заболевания, снижение маллеолярного объема, достоверное улучшение показателей качества жизни по результатам анкетирования по опроснику *CIVIQ 2*. Однако эти изменения были более существенные в основной группе, чем в контрольной группе.

Ключевые слова: посттромбофлебитический синдром, лазерная терапия, прессотерапия, роботизированной механотерапии с биологической обратной связью.

PROGRAMS OF MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH POST-THROMBOPHLEBITIC SYNDROME OF THE LOWER EXTREMITIES

D.B. KULCHITSKAYA[*], A.D. FESYUN[*], T.V. APKHANOVA[*], L.G. AGASAROV [*,**], T.V. KONCHUGOVA[*], ,E.M. STYAZHKINA[*], V.A. MORUNOVA[*]

[*]*FSBI "National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology" of the Ministry of Health of Russia, Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia*
[**] *I.M.Sechenov First Medical State University of the Ministry of Health of Russia, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, 119048, Russia*

Abstract. It has been established that postthrombophlebitic syndrome of the lower extremities (PTFS) develops in 20-50% of patients who have suffered deep vein thrombosis. Despite the widespread use in practice of new oral anticoagulants, characterized by higher safety and reliability in their effect on the hemocoagulation cascade, it is not possible to reduce the proportion of patients with pronounced manifestations of PTFS. This dictates the need to develop and implement modern rehabilitation programs for patients with PTFS. ***The purpose***

of this study was to study the clinical efficacy and identify the mechanisms of action of a new non-drug complex for the treatment of patients with post-thrombophlebitic syndrome of the lower extremities using robotic mechanotherapy with biofeedback (BOS), supravascular laser therapy and pressotherapy. ***Material and methods***. 60 patients with PTFS of the lower extremities were under observation, who were randomly divided into 2 groups: patients of group 1 (main) (n=30) received a non-drug complex using robotic mechanotherapy with biofeedback (BOS), supravascular laser therapy and pressotherapy on the background of elastic compression (knitwear of 2-3 classes compression) and drug therapy with a phlebotropic drug (a combination of diosmin and hesperidin); patients of the 2nd group (control) (n=30) received standard elastic compression (2-3 compression classes) while taking lymphovenotonics (a combination of diosmin and hesperidin). ***Research results and conclusion***. The results of the study showed that the proposed non-drug rehabilitation complex for patients with PTFS has an impact on various links in the pathogenesis of this disease. Patients after the course of treatment had a significant positive dynamics of the main clinical symptoms of the disease, a decrease in the malleolar volume, a significant improvement in quality of life indicators according to the results of the questionnaire CIVIQ 2. However, these changes were more significant in the main group than in the control group.

Keywords: postthrombophlebitis syndrome, laser therapy, pressotherapy, robotic mechanotherapy with biofeedback.

Введение. Ежегодная частота развития острого тромбоза глубоких вен составляет 1-3 случая на 1000 жителей индустриально развитых стран [7]. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения РФ, в России ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев данного заболевания [7]. Установлено, что *посттромбофлебитический синдром нижних конечностей* (ПТФС) развивается у 20-50% пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен [4]. Следует отметить, что долгосрочные расходы на лечение осложнений ПТФС составляют 75% от стоимости лечения первичного тромбоза [5]. В настоящее время для консервативного лечения ПТФС применяются различные варианты компрессионной терапии, а также назначением курсов флеботропных медикаментозных средств, физиотерапии и ЛФК [1, 2, 8]. Несмотря на широкое применение в практике новых оральных антикоагулянтов, отличающихся более высокой безопасностью и надежностью по влиянию на гемокоагуляционный каскад, не удается снизить долю пациентов с выраженными проявлениями ПТФС [3, 6, 9-11]. Это диктует необходимость разработки и внедрения современных реабилитационных программ для пациентов с ПТФС.

На основании вышеизложенного, **целью настоящего исследования** явилось изучение клинической эффективности и выявление механизмов действия нового немедикаментозного комплекса лечения пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей с использованием роботизированной механотерапии с *биологической обратной связью* (БОС), надсосудистой лазеротерапии и прессотерапии.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 60 пациентов с ПТФС нижних конечностей (ХВН С4-С5 по клинической классификации *CEAP*), в возрасте от 18 до 75 лет, которые т методом случайной выборки были разделены на 2 группы:

1-я группа (основная, *n*=30) – получала немедикаментозный комплекс с использованием роботизированной механотерапии с *биологической обратной связью* (БОС), надсосудистой лазеротерапии и прессотерапии на фоне эластической компрессии (трикотаж 2-3 классов компрессии) и медикаментозной терапии флеботоником (комбинация диосмина и гесперидина);

2-я группа (контрольная, *n*=30) – получала стандартную эластическую компрессию (2-3 класс компрессии) на фоне приема лимфовенотоников (комбинация диосмина и гесперидина).

Лазерную терапию проводили с помощью аппарата, генерирующего лазерное излучение в инфракрасном диапазоне в импульсном режиме. Использовали матричные излучатели с *импульсной мощностью* (ИМ) – 10 Вт, *частота следования импульсов* (ЧСИ) составляла – 80 Гц. Воздействие осуществляли на область подколенных ямок, продолжительность первой процедуры составляла 5 минут на поле, со второй до конца курса по 10 минут, на курс 10 ежедневных процедур на область локтевых ямок, на курс 12 ежедневных процедур.

Назначались *процедуры переменной пневмокомпрессии* (ППК) от аппарата «Лимфа Э» (Аквита, Россия) в режиме восходящей волны с запоминанием давления, II режимом работы, по 40 минут, 60-90 мм рт. ст., 5 раз в неделю, на курс 10 процедур. Наибольший эффект достигался при применении системы манжет, в результате последовательного раздувания которых создавался эффект «бегущей волны» от стопы к тазу. При этом происходила циклическая компрессия мягких тканей и активация лимфооттока в отечной конечности.

Для проведения роботизированной тренировки мышечно-венозной помпы нижних конечностей в замкнутой кинетической цепи применялся модуль «Жим для ног» изокинетического тренажера *CON-TREX* (*Physiomed*, Германия).

Модуль «Жим для ног» *CON-TREX* – это изокинетический тренажер для всех разгибателей и сгибателей ног. Он может создавать дозированные измеримые усилия до 6000 Ньютон при скорости до 1 м/с

и безопасно применяться у пациентов с выраженными клиническими стадиями ХВН. Тренировки проводили в режиме двусторонней тренировки обеими ногами под контролем врача ЛФК.

Критерии включения: состояние после тромбоза глубоких вен нижних конечностей не ранее чем через 6 месяцев; хроническая венозная недостаточность *C*4-*C*5 по клинической классификации *CEAP* с эпизодами ТГВ в анамнезе; состояние после оперативных вмешательств на глубоких венах ног (через 3 месяца после выписки из хирургического стационара); состояние после эндоваскулярных вмешательств на венозной системе нижних конечностей (после выписки из стационара).

Критерии невключения: часто рецидивирующее рожистое воспаление голеней (более 4-6 обострений в год), острое рожистое воспаление голеней в сроки до 3 месяцев после начала заболевания, злокачественные новообразования, наличие общих противопоказаний для проведения физиотерапевтических процедур, тромбоэмболия в анамнезе, возраст старше 75 лет.

Качество жизни пациентов с ПТФС изучали с использанием опросника *CIVIQ*2. Регресс отека нижних конечностей оценивали по динамике малеоларного объема. Для визуализации венозного оттока в системе глубоких вен и оценки реканализации проводили дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате *LOGIQ E9* (*General Electric*, США). Состояние микроциркуляции изучалось с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия).

Полученные результаты статистически обработаны с использованием программы *Statistica* 10.0 с оценкой достоверности различий между двумя средними величинами при помощи критерия Стьюдента-Фишера. Различия между средними величинами считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на тяжесть и утомляемость в ногах. Также отмечали отеки стоп и голеней, которые возникали после длительных статических нагрузок, усиливались к вечеру и уменьшались после ночного отдыха. При объективном обследовании выявлен отёк стоп и голеней безболезненный при пальпации, а также участки липодерматосклероза, фиброза и гиперпигментации в вышеуказанных областях.

У подавляющего числа пациентов при использовании опросника *CIVIQ* 2 выявлено ухудшение показателя общего *качества жизни* (КЖ) – 64,43±7,14.

Данные, полученные при исследовании микроциркуляции с помощью метода *лазерной допплеровской флоуметрии* (ЛДФ), свидетельствовали о том, что у 91% пациентов выявлен спастически-застойный тип микроциркуляции, а у 7% гиперемически-застойный тип.

У пациентов со спастически-застойным типом также наблюдалось повышение нейрогенного тонуса до 3,57±0,7 отн. ед. и миогенного тонуса артериол МТ до 5,41± 0,9 отн. ед., что подтверждалось изменениями показателей Ан / 3 σ × 100% и Ам 3 σ × 100%.%) на 27% ($p<0,01$) и 26% ($p<0,01$) соответственно. Выявлен спазм приносящих сосудов, о чем свидетельствует низкие значения *показателя микроциркуляции* (ПМ). Наблюдалось нарушение перфузии в венулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла. Установлено снижение амплитуд колебаний в диапазоне 0,007 Гц и 0,01 Гц (*NO*-зависимый диапазон) подтверждающее снижение секреторной активности эндотелия. *Показатель шунтирования* (ПШ), позволяющий оценить перфузию по нутритивным и шунтовым путям в микрососудистых сетях, у вышеуказанной категории пациентов составил 1,53±0,06 отн. ед. (при норме 1,18±0,04 отн. Ед.). Повышение ПШ свидетельствует об увеличение доли неэффективного шунтового кровотока.

У пациентов с гиперемически-застойным типом выявлено доминирование осцилляций в диапазоне около 0,01 Гц., которые возникают в результате дисфункции эндотелия. Также установлено увеличенные амплитуды пульсовых колебании, что в сочетании с высокоамплитудным эндотелиальным ритмом, свидетельствует о дилатации мелких артерий и крупных артериол. Данный факт подтверждается изменением показателя (А м / 3 σ × 100%.) и увеличением ПМ на 27% ($p<0,05$). В тоже время увеличение вклада дыхательных (А д / 3 σ × 100%.) на 51% ($p<0,01$) и сердечных колебаний (Ас / 3 σ × 100%) на 59% ($p<0,01$) доказывает наличие венулярного застоя.

У пациентов с ПТФС после курсового лечения наблюдалась достоверная положительная динамика основных клинических симптомов заболевания: уменьшение тяжести и утомляемости в ногах, регрессия отеков. Однако, эти изменения были более существенны в основной группе, чем в группе контроля. Отмечено снижение маллеолярного объема у пациентов основной группы с 26,12±0,68 см до 23,97±0,32 см ($p<0,05$), тогда как в контрольной группе значимых изменений вышеуказанного показателя не произошло. Выявлены достоверные изменения показателей, полученных при анкетировании по шкале *CIVIQ* 2 у пациентов основной группы в отличие от группы контроля (табл. 1).

Таблица 1

Показатели качества жизни у пациентов с ПТФС по результатам тестирования с помощью вопросника *CIVIQ* 2 до и после проведенного курса лечения

Шкала опросника *CIVIQ* 2 (баллы)	1-я группа		2-я группа	
	До курса	После курса	До курса	После курса
болевая	11,9±0,3	10,1±0,2**	11,5±0,3	10,9±0,2
физическая	13,5±0,4	12,1±0,1*	13,3±0,4	12,8±0,8
социальная	12,1±0,2	10,7±0,3**	12,3±0,5	11,8±0,8
психологическая	26,2 ±1,0	23,0 ±1,1*	26,1±1,5	25,4±1,9
Общая оценка	63,7±2,0	55,9±1,9*	63,2±2,9	60,9±2,6

Примечание: $p<0,05$*, $p<0,01$** – достоверность различий по сравнению с исходными показателями (*t*-критерий Стьюдента)

Под влиянием курсового лечения у пациентов основной группы со спастически-застойным типом микроциркуляции выявлено снижение изначально увеличенного ПШ с 1,53±0,06 отн. ед., до 1,3±0,08 отн. ед. ($p<0,05$) и тонус артериол. Уменьшились застойные явления в венулярном звене, улучшился капиллярный кровоток (табл. 2). У пациентов группы контроля установлено незначительное улучшение миогенного тонуса артериол и венозного оттока.

У испытуемых с гиперемически-застойным типом МЦ увеличился изначально сниженный тонус артериол ($p<0,001$), что способствовало улучшению кровотока в капиллярах – Ac / 3 σ × 100% изменился с $9,1\pm0,72$ до $6,1\pm0,4$ ($p<0,001$). Также наблюдалось уменьшение застойных явлений в венулярном звене микроциркуляторного русла с $11,9\pm0,8$ до $8,1\pm0,8$ ($p<0,001$). В контрольной группе значимых изменений вышеуказанных показателей не наблюдались (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей ЛДФ под влиянием курсового *лечения* пациентов с ПТФС и спастически-застойным типом микроциркуляции

Изучаемый показатель *Amax*/З σ×100%.	Колебания				
	эндотелиальные Э	нейрогенные Н	миогенные М	дыхательные Д	сердечные С
1 группа до курса	11,7±0,9%	12,5±1,1%	10,7±0,8%	8,8±0,7%	8,2±0,5%
1 группа после курса	14,3±1,0%*	16,6±1,3%*	13,87± 1,1%*	5,8±0,9**	6,0 ± 0,6%**
2 группа до курса	10,9±1,0%	12,1±11%	10,6±0,9%	8,6±1,1%	8,5±0,8%
2 группа после курса	12,9±1,1%	13,5±1,0%	11,9± 1,2%	9,4±1,6 %	7,9±0,9%

Примечание: $p<0,05$*, $p<0,01$** – достоверность различий по сравнению с исходными показателями (*t*-критерий Стьюдента).

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что предложенный немедикаментозный комплекс реабилитации пациентов с ПТФС, включающий роботизированную механотерапию с БОС, надсосудистую лазеротерапию и прессотерапию, оказывает воздействие на различные звенья патогенеза ПТФС: улучшение регионарной гемодинамики, снижение венозной гипертензии, улучшение венозного оттока, лимфодренажной функции, стимуляция мышечно-венозной помпы голени и тренировка голеностопного сустава, коррекция микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции. Проведение курса изокинетических упражнений по-видимому, способствовало повышению производительности мышечно-венозных помп нижних конечностей, укреплению голеностопного сустава, что сопровождалось достоверным уменьшением маллеолярного объема и показателей качества жизни пациентов с ПТФС в основной группе. Уменьшение отеков нижних конечностей было обусловлено также применением аппаратного лимфодренажа (переменной пневмокомпрессии) и надвенной лазеротерапии и сопровождалось положительной динамикой микроциркуляторных показателей по данным ЛДФ. Так, у пациентов со спастически-застойным типом микроциркуляции наблюдалось снижение изначально увеличенного миогенного и

нейрогенного тонуса артериол и ПШ, свидетельствующее о вазодиллатации прекапилляров и увеличении прироста нутритивного кровотока. Также было установлено увеличение эндотелиальных осциляций (p<0,05). Все вышеизложенное подтверждает устранение препятствия для перфузии в микроциркуляторном русле и приводит к уменьшению доли неэффективного шунтового кровотока за счет увеличения нутритивного звена.

После курсовой терапии у пациентов с гиперемически-застойным типом МЦ также было выявлено улучшение микрогемодинамики.

Таким образом, у пациентов с ПТФС после курсового лечения предложенным реабилитационным комплексом, включающем роботизированную механотерапию с БОС, надсосудистую лазеротерапию и прессотерапию, отмечены положительная динамика основных клинических симптомов заболевания, коррекция микроциркуляторных нарушений, сопровождавшаяся улучшением транскапиллярного обмена и трофики тканей.

Литература

1. Апханова Т.В., Стяжкина Е.М., Еремушкин М.А., Разваляев А.С., Кончугова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Сапелкин С.В. Влияние низкоэластичных бандажей на диапазон движений голеностопного сустава и дисфункцию мышечно-венозной помпы голени у больных лимфедемой нижних конечностей // Флебология. 2021. №15(1). С. 13–21.

2. Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Апханова Т.В., Кончугова Т.В., Яковлев М.Ю., Гущина Н.В., Мусаева О.М. Немедикаментозные методы лечения посттромбофлебитического синдрома // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022. №99(5). С. 22–27.

3. Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова // Флебология, 2019. Т. 13, № 3, С. 227–235.

4. Основы клинической флебологии / Под ред. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. 2-е изд., испр. и доп. М.: ЗАО «Шико», 2013. С. 34–138, 308–334.

5. Петриков А.С., Белых В.И., Шойхет Я.Н. Особенности реканализации глубоких вен нижних конечностей у больных с тромбозом при пролонгированном лечении сулодексидом. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2015. № 6. С. 58–64.

6. Покровский А.В., Игнатьев И.М., Володюхин М.Ю., Градусов Е.Г. Первый опыт гибридных операций при хронической обструкции вен подвздошно-бедренного сегмента у пациентов с посттромботической болезнью // Ангиология и сосудистая хирургия. 2016. Т.22. № 3. С. 91–97.

7. Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы // Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В.; под редакцией Стойко Ю.М. Москва: Ремдер, 2017. 51 с.

8. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. 2018. Т.7, №2. С..46–47.

9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение). М.: Изд-во «Лика», 2015. 66 с.

10. Gloviczki P., Cho J.S. Surgical treatment of chronic deep venous obstruction, In: Rutherford R.B., ed. Vascular Surgery. 5th ed. NewYork: Elsevier; 2001. P. 2099–2165

11. Neglen P., Hollis K., Olivier J. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result // J Vasc Surg. 2007. V.46, №5. P. 979–990.

References

1.Apkhanova TV, Styazhkina EM, Eremushkin MA, Razvalyaev AS, Konchugova TV, Kulchitskaya DB, Sapelkin SV. The effect of low-elastic bandages on the range of movements of the ankle joint and dysfunction of the musculoskeletal pump of the lower leg in patients with lymphedema of the lower extremities. Phlebology. 2021;15(1):13-21. Russian

2. Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Apkhanova TV, Konchugova TV., Yakovlev MYu, Gushchina NV. Musaeva OM. Non-drug methods of treatment of post-thrombophlebitic syndrome. Questions of balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture. 2022;99(5):22-7. Russian

3. Lobastov KV, Dementieva GI, Laberko LA. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of venous thrombosis: rethinking the Virchov triad. Phlebology 2019;3(13):227-35.

4. Osnovy klinicheskoj flebologii. Pod red. Shevchenko JuL, Stojko JuM. 2-e izd., ispr. i dop. Moscow: ZAO «Shiko», 2013. S. 34-138, 308-334. Russian

5. Petrikov AS, Belykh VI, Shoikhet YaN. Features of recanalization of deep veins of the lower extremities in patients with thrombosis with prolonged treatment with sulodexide. Surgery. Magazine named after N.I.

Pirogov. 2015;6:58-64. Russian

6. Pokrovsky AV, Ignatiev IM, Volodyukhin MYu, Gradov EG. The first experience of hybrid operations in chronic obstruction of the veins of the ilio-femoral segment in patients with post-thrombotic disease. Angiology and Vascular Surgery, 2016;22(3):91-7. Russian

7. Petrikov AS, Belykh VI, Shoikhet YaN. Features of recanalization of deep veins of the lower extremities in patients with thrombosis with prolonged treatment with sulodexide. Surgery. Magazine named after NI. Pirogov. 2015(6):58-64. Russian

8. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskih zabolevanij ven. Flebologija. 2018;7(2):46-7. Russian

9. Yu.L, Stoiko YuM, Gudymovich VG. Endothelial dysfunction and damage (pathophysiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment). Moscow: Publishing house "Lika"; 2015. Russian

10.Gloviczki P, Cho JS. Surgical treatment of chronic deep venous obstruction, In: Rutherford R.B., ed. Vascular Surgery. 5th ed. NewYork: Elsevier; 2001.

11. Neglen P, Hollis K, Olivier J. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. J Vasc Surg. 2007;46(5):979-90.

Библиографическая ссылка:
Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Апханова Т.В., Агасаров Л.Г., Кончугова Т.В., Стяжкина Е.М., Морунова В.А. Программы медицинской реабилитации пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей (лазеротерапия, прессотерапия, роботизированная механотерапия с биологической обратной связью) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-9. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-9.pdf (дата обращения: 09.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-9. EDN SJZMLU *
Bibliographic reference:
Kulchitskaya DB, Fesyun AD, Apkhanova TV, Agasarov LG, Konchugova TV, Styazhkina EM, Morunova VA. Programmy medicinskoj reabilitacii pacientov s posttromboflebiticheskim sindromom nizhnih konechnostej (lazeroterapija, pressoterapija, robotizirovannaja mehanoterapija s biologicheskoj obratnoj svjaz'ju) [Programs of medical rehabilitation of patients with post-thrombophlebitic syndrome of the lower extremities]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 09];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/ VNMT/Bulletin/E2023-1/3-9.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-9. EDN SJZMLU
* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf
**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 616-092.11 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-10 EDN FAAGFT**

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ
(обзор литературы)

О.В. МАКСИМ, Д.А. ТАРУМОВ, А.С. БОГДАНОВСКАЯ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
ул. Боткинская, д. 17, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

Аннотация. Пищевое поведение – сложная поведенческая реакция на влияние комплекса внутренних и внешних факторов. Нарушения пищевого поведения взаимосвязаны с поведенческими особенностями, зачастую приводящими к развитию ожирения и ограничивающими возможности эффективной коррекции массы тела. ***Цель исследования –*** описание и оценка социокультурных, семейных, психологических и психосоциальных факторов в формировании нарушений пищевого поведения, а также возможностей их коррекции. ***Материалы и методы исследования.*** Систематический обзор отечественной и зарубежной литературы. ***Результаты и их обсуждение.*** Роль пищевого поведения значительно шире, чем удовлетворение физиологических потребностей индивида. В формировании и поддержании девиантного пищевого поведения, кроме психологических особенностей личности, негативных эмоций и психосоциальной дезадаптации, важное значение имеют особенности взаимоотношений в родительской семье, алекситимия и нарушение восприятия образа тела. В предложенном обзоре отражены ключевые психологические предпосылки формирования девиантного пищевого поведения и возможности коррекции таких нарушений, результаты некоторых сравнительных исследований эффективности использования психотерапевтических методов в лечении расстройств пищевого поведения. Последовательное использование методик когнитивно-поведенческой и медикаментозной терапии, а также межличностной психотерапии позволяют получить стойкий лечебный эффект.

Ключевые слова: нарушения пищевого поведения, ожирение, когнитивно-поведенческая терапия.

PSYCHOLOGICAL FACTORS RESULTING IN FORMATION OF THE EATING DISORDERS AND POSSIBILITIES FOR THEIR CORRECTION
(literature review)

O.V. MAKSIM, D.A. TARUMOV, A.S. BOGDANOVSCAYA

S.M. Kirov Military Medical Academy, 17 Botkinskaya str., Saint Petersburg, 194044, Russia

Abstract. Eating behavior is a complex behavioral response to the set of internal and external factors. Eating disorders are interrelated with behavioral characteristics leading to the development of obesity and preventing effective body weight correction. ***Objective.*** The purpose of this work is to describe and evaluate sociocultural, family, psychological and psychosocial factors in the formation of eating disorders, as well as the possibilities for their correction. ***Materials and methods.*** Systematic review of domestic and foreign literature. ***Results.*** The role of eating behavior is much broader than the satisfaction of the physiological needs of the individual. In the formation and maintenance of deviant eating behavior, in addition to the psychological characteristics of the individual, negative emotions and psychosocial maladjustment, the features of relationships in the parental family, alexithymia and body image disorders are important. This review indicates key psychological resulting in formation of the deviant eating behavior along with possible solutions to this problem. Comparative analysis results of the effectiveness of psychotherapeutic methods in treating eating disorders are also reviewed.

Key words: eating disorders, obesity, cognitive behavioral therapy.

Введение. Потребность в пище – одна из базовых потребностей организма, однако пищевое поведение – сложная поведенческая реакция в ответ на влияние внутренних и внешних факторов, целью которой является поддержание всех видов гомеостаза – в первую очередь биоэнергетического, обеспечивающего функционирование как организма в целом, так и психических процессов [42]. Специфическое влияние на особенности пищевого поведения оказывают психоэмоциональное состояние, физический комфорт, индивидуальные психоэмоциональные и поведенческие реакции в ответ на чувство голода, индивидуальные вкусовые предпочтения, социальное окружение и т.д. [24]. Нарушения пищевого поведения по типу переедания закономерно приводят к развитию алиментарного ожирения.

Отсутствие универсальных эффективных мероприятий по нормализации массы тела ставит перед исследователями все новые задачи. Борьба с избыточным весом – актуальная мультидисциплинарная проблема, которая особенно важное значение приобрела в период длительного психологического и психосоциального прессинга, связанного с ограничительными мероприятиями в период пандемии *COVID*-19 [1, 25].

Крайне актуальным является использование психокоррекционных мероприятий для решения проблем, связанных с перееданием. Обязательным компонентом эффективной стратегии лечения ожирения признана *когнитивно-поведенческая психотерапия* (КПТ), позволяющая повлиять на дезадаптивные пищевые стереотипы, базирующиеся на индивидуальных психологических и личностных характеристиках, взаимосвязанные с социальными и психосоциальными влияниями [12, 15, 38, 52].

Цель исследования – описание и оценка социокультурных, семейных, психопатологических и психологических факторов в формировании нарушений пищевого поведения, а также возможностей их психологической коррекции.

Материалы и методы исследования. Проанализированы отечественные и зарубежные научные статьи за 1999-2022 г.г. по научным разделам медицинской психологии, клинической психиатрии и психотерапии, эндокринологии.

Пищевое поведение (ПП) человека не ограничивается только удовлетворением биологических и физиологических потребностей организма: его роль гораздо шире – она распространяется на сферу психологических и социальных потребностей. Процесс еды непосредственно взаимосвязан с процессами общения и социализации, пищевые привычки и традиции отражают уровень развития культуры, свидетельствуют о религиозной, национальной и территориальной принадлежности, показывают влияние семьи в сфере пищевого поведения [11, 19].

ПП имеет ряд психологических функций: разрядка психоэмоционального напряжения; чувственное наслаждение; общение; самоутверждение; поддержание ритуалов или привычек, традиций и стереотипов; компенсация неудовлетворенных потребностей индивида; поощрение себя вкусной пищей; удовлетворение эстетической потребности [24].

По мнению Менделевича В.Д. (2005), при оценке девиантности ПП обязательно должен учитываться этнокультуральный стереотип отношения к пище окружения человека [23]. Разные культуры поразному относятся к процессу питания. Наиболее значимую роль приему пищи придает восточная психологическая модель ценностей. Кроме своеобразных представлений о красоте (здоровым и привлекательным считается упитанный человек с хорошим аппетитом), то, как и сколько ест человек, – является критерием оценки гостеприимства хозяина, тем самым формируя предпосылки к «заеданию» стресса (реализуется модель «сначала поешь – потом поговорим»). Западная психологическая модель ценностей не оказывает столько внимания процессу питания, в ней гостеприимство не взаимосвязано с ритуалом приема пищи. Важным считается разумное отношение к пище, актуальны иные стандарты красоты, в частности, стройность и спортивность [32]. Однако западная система ценностей, желая упростить отношение к питанию путем стандартизации самого его механизма в образе фастфуда, возвела этот процесс в культ, что и породило проблему переедания.

Стиль пищевого поведения, по мнению Б. Любан-Плоцца и соавт. (1994), отражает физиологические и когнитивные процессы, характеризует степень удовлетворения аффективных потребностей (таких, как потребность в безопасности, в любви и принятии). Процесс питания может служить своеобразным механизмом компенсации неудовлетворенных в полной мере потребностей в сфере взаимоотношений [13, 16, 24].

Бессознательные механизмы регуляции приема пищи формируются при взаимодействии с окружающими – в первую очередь это касается семьи [12, 19, 72]. С самых ранних этапов развития ребенка родительская семья участвует в формировании взаимосвязи любви и питания. Процесс кормления является важной психологической составляющей развития у ребёнка ощущения защищенности, ведь телесный контакт с матерью при кормлении дает возможность младенцу ощутить себя любимым. Для младенца чувства защищенности, принятия и сытости неразрывны, и способствуют формированию привязанности [19]. К факторам риска нарушений ПП относят нарушение привязанности во взаимоотношениях матери и ребенка [41]. Тревожная привязанность расценивается как предпосылка переедания и избыточной массы тела [71], а нарушение привязанности способствует развитию тревоги и депрессии [7, 24].

В период дальнейшего развития индивида основная роль в формировании ПП переходит к семье как целому [24, 72]. Отношение к пище, пищевые привычки, особенности пищевых предпочтений и ритуалы, связанные с процессом приема пищи в семье, оказывают влияние на формирование гармоничного ПП [3, 12, 19]. Важную роль в его формировании имеет процесс социализации. В подростковом возрасте огромное значение приобретает влияние сверстников и общественного окружения, которые могут выступать связующим звеном между ПП и социализацией [7].

Формирование и поддержание алиментарного ожирения обусловлено неправильными пищевыми привычками, такими, как склонность к употреблению избытка жирной и сладкой пищи, привычка «заедать» стресс, мало двигаться, привычка вести образ жизни полного человека [12, 19 , 71].

Пищевые привычки в семье особенно актуальны при формировании эмоциогенного типа нарушения ПП. Если в семье пище делегируется роль главного источника удовольствия, то другие возможности получения удовольствия (эстетические, духовные, интеллектуальные) не развиваются в достаточной мере [7, 61]. Когда любой дискомфорт ребенка (как соматический, так и эмоциональный) воспринимается матерью как проявление голода, и, соответственно, приводит к постоянному кормлению – у ребенка закрепляется патологический стереотип поведения – если плохо, нужно поесть. При этом могут обнаруживаться нарушенные взаимоотношения матери и ребенка: для матери желание накормить становится суррогатной заменой других проявлений любви и заботы, а у ребенка в процессы еды появляется возможность получить внимание матери. Еще З. Фрейд в 1905 г. в своей работе «Три очерка по теории сексуальности» описывает механизмы фиксации на оральной стадии психосексуального развития, формирующие в дальнейшем не только модели пищевого поведения, но и характерологические особенности человека.

Среди факторов, предрасполагающих к развитию расстройств ПП, обращается внимание на широко распространенную среди пациентов с избыточной массой тела алекситимию – комплекс нарушений, характеризующихся снижением способности человека к дифференциации, вербализации и экспрессии собственных чувств и эмоций, распространенность которой среди современной европейской популяции достигает 10% [18]. Это когнитивно-аффективное расстройство играет существенную роль в формировании психосоматических заболеваний. Алекситимия ассоциирована с различными типами расстройств ПП, как при клинически выраженных нервной анорексии и булимии, так и при компульсивном переедании [18]. Большинство исследователей считают алекситимию фактором, предрасполагающим к ожирению и затрудняющим его терапию [3, 18, 70].

Специфические особенности личности (в частности, сниженная стрессоустойчивость, склонность к тревожно-депрессивным реакциям, избыточная эмоциональность) ассоциированы с формированием неадаптивного типа ПП при ожирении [9, 16, 28, 34].

Индивидуальные психологические особенности играют важную роль в формировании нарушений ПП. Известно, что пациентов с ожирением отличает склонность к тревожно-депрессивным реакциям, психическая незрелость, высокая социальная ориентированность [6]. Часто упоминается о выявлении у таких пациентов пассивных форм поведения, несовершенных механизмов психологической защиты, плохо контролируемой эмоциональности [7, 19, 26, 29, 31]. Для них прием пищи становится защитным механизмом, который не требует дополнительного эмоционального или умственного перенапряжения.

Отмечено, что девиантное пищевое поведение у женщин с ожирением зачастую представляет собой ответ на негативные эмоции (грусть, гнев, неэффективность, одиночество), а у тучных мужчин переедание чаще возникает в ответ на позитивные аффективные и социальные воздействия. В рамках гендерных различий при ожирении подтверждено, что для женщин характерна взаимосвязь переедания и низкой самооценки. Для мужчин характерно переедание в ответ на сильные негативные эмоции, направленные вовне, а женщины наиболее склонны к перееданию в ответ на внутреннее отвращение к себе [31]. Некоторые авторы отмечают взаимосвязь переедания, соблюдения диет и чувства одиночества у женщин [48].

Булимическое поведение тесно взаимосвязано с эмоциями, такими как тревога, депрессия и гнев [42]. Булимические установки коррелируют с состоянием гнева и его подавлением – пациенты с ожирением используют переедание как средство контроля гнева, либо замены его на более социально приемлемое эмоциональное состояние – чувство вины. Иногда неспособность выражать гнев формирует устойчивые и неконтролируемые состояния, которые воспринимаются как нежелательные. В попытках выхода из таких эмоциональных состояний индивид выбирает действенный и привычный способ реагирования – коррекция эмоционального дискомфорта посредством приема высококалорийной и высокоуглеводной пищи. Девиантность пищевого поведения формируется как при конфликтности и несдержанности, так и при подавлении агрессивного поведения – отмечено, что высокий уровень аутоагрессии коррелирует с повышением массы тела [26].

За формирование бессознательного, согласно теории Г. Аммона (1995), отвечают ведущие функции личности: агрессия, креативность, сексуальность, нарциссизм, страх, Я-отграничение, идентичность. Они составляют фундамент сознательной личности. Ключевая роль принадлежит функции идентичности – это ядро личности человека, которое находится в состоянии постоянного развития. Невозможность проявления конструктивной агрессии влечет за собой кризис идентичности, когда активность, интересы, целеустремленность, жизненный тонус и жизненные цели индивида редуцируются и утрачиваются. Вследствие этого формируется неуверенность в своих силах, чувство неспособности противостоять неприятностям, развивается тревожность, депрессивность, аутоагрессия – предпосылки для социальной дезадаптации и девиантного пищевого поведения [16].

Другими психологическими предпосылками формирования девиантного пищевого поведения считают такие личностные характеристики, как перфекционизм и нарушение удовлетворенности собственным телом.

Перфекционизм – центральная психологическая характеристика индивидов с нарушениями ПП. Убежденность в том, что совершенствование, как собственное, так и других людей, является наиболее важной целью жизни человека, является фактором риска развития нарушений ПП. Перфекционисты склонны устанавливать для себя нереалистично высокие стандарты, компульсивно стремятся к реализации невозможных целей и определяют самоценность лишь в контексте достижений и продуктивности [19]. Это подтверждает анализ психологического портрета пациентов с ожирением при различных стилях ПП – отмечено, что для эмоциогенного типа существенно повышенный уровень вины и тревоги был связан с социально предписанным перфекционизмом, импульсивностью, экстраверсией; а для ограничительного типа ПП выявлены взаимосвязи с перфекционизмом, ориентированным на себя, доминированием и контролем желаний [19, 29, 31].

В формировании нарушений ПП одной из важных составляющих является нарушение восприятия собственного тела. Представления об образе тела формируется под влиянием социального давления – предлагаемых средствами массовой информации стандартов стройности, несоответствие которым приводит к повышению уровня неудовлетворенности собственным телом. Навязывается определенная модель внешнего вида, которая и становится маркером успешности. Социальные сети поддерживают и закрепляют эту модель, поддерживают обмен опытом по достижению требуемых критериев. Для некоторых индивидов достижение идеала красоты становится необходимой, но практически невыполнимой задачей. Обычно вес, который человек считает для себя идеальным, при нарушениях ПП значимо занижен, что приводит к поведенческим нарушениям, депрессивным реакциям, поддерживающим нездоровые пищевые привычки [32, 63].

Нарушение образа собственного тела повышает риск развития булимии и вомитомании, приводит к деформации ограничительного диетического поведения. Некоторые авторы предлагают рассматривать нарушение удовлетворенности образом собственного тела как этап формирования нарушений ПП, в первую очередь эмоциогенного типа [11, 19]. Диетические ограничения могут провоцировать срывы – так называемые «кутежи» – жесткая диета может провоцировать эпизоды переедания. С одной стороны, любая диета способствует смещению механизмов контроля приема пищи с физиологических на когнитивно-зависимые, повышая уязвимость индивида к перееданию в случаях нарушения этих когнитивных процессов. С другой стороны, неудовлетворенность образом собственного тела сопровождается эмоциональным дискомфортом, повышающим риск переедания в случаях, когда пища для индивида является средством достижения комфорта и купирования негативных переживаний [32].

Термин «образ тела» оказывается тесно связанным с представлениями о границах тела [11]. Правильное восприятие границ собственного тела определяет понимание эффективности механизмов защиты своего «Эго» от внешних «посягательств».

Предполагается, что нарушение восприятия границы собственного тела может быть маркером нарушений ПП по типу переедания. Неверные представления о собственных границах и границах других не позволяет конструктивно оценивать внешние обстоятельства, приводя к нарушению во взаимоотношениях с внешним миром. Переедание, в таком случае, используется в качестве незрелого защитного механизма, направленного на защиту границ собственного Я от внешнего мира [12]. Понять причину пищевой зависимости при компульсивном переедании невозможно без анализа когнитивных установок, определяющих психологические границы личности и особенности взаимодействия с внешним миром [5, 60].

Нарушения ПП сопряжены с большей встречаемостью и выраженностью депрессии и имеют высокую степень коморбидности с другими психическими расстройствами. Отмечаются более низкие показатели качества жизни у больных с нарушениями ПП и ожирением по таким параметрам, как показатели общего и психического здоровья, жизненной активности [2, 9]. По данным исследователей до 56,2% страдающих нарушениями ПП имеют признаки аффективных или тревожных расстройств, либо признаки употребления психоактивных веществ [68]. Среди пациентов с НПП наиболее часто встречаются обессивно-компульсивные (до 10%), тревожно-фобические (до 15%) расстройства, а распространенность депрессивной симптоматики значительно возрастает (до 70%) при сопутствующих морбидном ожирении и сахарном диабете 2 типа [15]. Психопатологическая симптоматика нарастает тем больше, чем более выраженность ожирения [56].

Важным моментом в развитии предпосылок для девиантного ПП является неосознанное отношение к процессу приема пищи [62, 72]. Прием пищи без чувства голода – один из важных моментов, способствующих перееданию, и, как следствие, формированию ожирения [52, 62]. Компульсивное переедание считается одной из основных причин развития алиментарного ожирения [12, 19, 21, 35, 71].

Несомненно, с целью преодоления девиантного ПП необходимо использование психотерапевтических методик, что позволяет купировать болезненные клинические проявления, провести коррекцию индивидуальных психологических характеристик с целью вторичной профилактики психосоматических расстройств [6, 12, 15].

Психологическая коррекция нарушений ПП, несомненно, должна включать не только само поведенческое нарушение, крайне важным для таких пациентов становится принятие себя, достижение удо-

влетворенности образом собственного тела, пересмотр взаимоотношений с внешним миром и установок личностного и социально предписанного перфекционизма, что обеспечит эффективный и устойчивый терапевтический результат [12, 19].

При коррекции расстройств ПП у пациентов с ожирением используют различные психотерапевтические методики, которые можно классифицировать следующим образом: когнитивно-поведенческая терапия (базовая терапия, которая может проводиться как с участием психотерапевта, так и в режиме самотренинга, а также в виде диалектической поведенческой терапии); межличностная психотерапия; психодинамическая (психоаналитически-ориентированная) психотерапия; групповая психотерапия [12, 52].

При выраженной психопатологической симптоматике возникает необходимость в назначении антидепрессантов, наиболее часто используется группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [12].

При лечении ожирения на фоне нарушений ПП у большинства клиницистов возникает трудности, связанные не столько с достижением регрессии массы тела (по мнению большинства исследователей на фоне интенсивного изменения образа жизни снижение веса наблюдается у половины пациентов с ожирением), сколько с удержанием достигнутого результата.

Оценка сравнительной эффективности различных программ по снижению веса, включавших как традиционные вмешательства, так и поведенческую терапию, продемонстрировала, что после первоначального успешного снижения веса большинство пациентов восстановило прежний вес или увеличило его. Так, стойкого результата терапии, направленной только на коррекцию образа жизни, не достигается – не менее 2/3 среди всех эффективно пролеченных пациентов в ближайшие 4-7 лет вновь набирают вес (зачастую больший, чем до терапии) [53]. Причины такой динамики – не только индукция орексигенных гуморальных влияний в ответ на снижение веса, но и усиление активности системы вознаграждения («еда-награда»), провоцирование гиперфагии, характерной для пациентов с ожирением [12].

Психологическая помощь пациентам с ожирением, а также нарушениями ПП булимического спектра, способствующими ожирению, должна включать методики, позволяющие выявить причины формирования и поддержания девиантных пищевых паттернов, восстановить контакта с собственным телом, предоставить пациенту возможность научиться чувствовать свое тело, осознавать свои истинные потребности, сформировать привычку осознанного питания [6, 15, 19, 29].

Основой лечебных мероприятий служит поведенческая терапия, направленная на постепенное исправление нарушенного пищевого стереотипа – необходимо достичь изменения отношения пациента к пище, не воспринимать ее как единственный доступный механизм влияния на эмоциональный дискомфорт [17, 52].

Наибольшую эффективность в профилактике расстройств ПП показывает обучение методикам стресс-преодолевающего поведения в тренинговой группе, которая в естественных условиях дает представление о путях преодоления эмоциональных затруднений, способствует профессиональной и социальной адаптации [19, 63].

Международная классификация болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) рассматривает расстройства пищевого паттерна в главе «Психические, поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития» и выделяет следующие состояния: нервную анорексию, *нервную булимию* (НБ), патологическое переедание, патологическое избирательно-ограничительное потребление пищи, извращение аппетита, патологическое пережевывание и срыгивание, другие уточненные расстройства питания и пищевого поведения [24].

С точки зрения клинической психиатрии расстройства ПП нарушают потребление или усвоение пищи, значительно ухудшают физическое здоровье, существенно влияя на психосоциальное функционирование. Практическое руководство по лечению расстройств ПП американской психиатрической ассоциации (2006 г.) является наиболее полным и комплексным руководством для врачей диетологов, психиатров и эндокринологов [40]. Учитывая актуальность проблемы, в дальнейшем практические рекомендации актуализировались [38, 39].

Большинство руководств по коррекции нарушений ПП (как отечественные, так и зарубежные) сосредоточены на облегчении симптомов заболевания, не ориентированы на долгосрочный прогноз, а определение выздоровления не включает психологических аспектов. Так, состояние здоровья значительной части пациентов с расстройством ПП спустя длительный промежуток времени не только возвращалось к исходному уровню, но и ухудшалось [57].

Наиболее значимые результаты лечения расстройств ПП получены при стационарном лечении, даже при условии отсутствия осложняющих факторов (серьезные соматические проблемы, суицидальное поведение, психоз), тяжелых симптомов, ухудшающих функционирование, или недостаточного ответа на амбулаторное лечение. Был проведен сравнительный анализ эффективности терапии 55 больных тяжелой НБ, рандомизированных на две группы – лечившихся в условиях стационара или дневного стационара. По результатам исследования к третьему месяцу терапии в обеих группах достигнуто уменьшение

общей и специфической симптоматики, однако в группе стационарной терапии зафиксировано ухудшение булимических симптомов [73].

В корейском исследовании (*Kong,* 2005) 43 подростка со смешанными симптомами расстройств ПП, получавшие традиционную терапию, включавшую КПТ, межличностную терапию и/или медикаменты, случайным образом распределили на группу, получавшую терапию в условиях дневного стационара и группу, пролеченную в амбулаторных условиях. Пациенты в группе дневного стационара демонстрировали более оптимальное снижение индекса массы тела, уменьшение количества эпизодов переедания и освобождения от пищи, улучшение показателей по шкале исследования расстройств приема пищи, шкале самооценки Розенберга и шкале депрессии Бека [51].

Несомненно, центральное место в лечении пациентов с расстройствами ПП булимического спектра должна занимать нормализация питания и пищевых привычек. Было продемонстрировано, что здоровый прием пищи и цель терапии по снижению веса могут быть несовместимыми, что требует специализированного подбора диеты [41].

Доказано, что КПТ рекомендуется как наиболее эффективная и изученная среди психосоциальных интервенций у пациентов с расстройством ПП. Показания для назначения межличностной терапии появляются у пациентов, не отвечающих на КПТ. Различные исследования демонстрируют эффективность различных видов КПТ и межличностно-ориентированной терапии как в индивидуальном, так и групповом формате. Активно изучаются психосоциальные программы самопомощи, реализующиеся в дистанционном формате, в том числе с помощью сети Интернет.

В обновленном кокрановском обзоре *Hay et al.* (2019) отражены результаты 48 исследований использования КПТ и различных вариантов межличностной психотерапии при НБ, включавшие результаты лечения 3054 пациентов. В обзоре не получено данных о том, что изолированная психотерапия недостаточно эффективно влияет на динамику массы тела у пациентов с НБ или булимическими расстройствами ПП. Отмечено, что эффективность КПТ не изменяется при изменении экспозиции эмоциональных реакций, что позволило сделать вывод о недостаточном количестве доказательств эффективности изолированной КПТ при НБ и булимических состояниях [49].

В небольшом рандомизированном исследовании 219 пациентов с НБ в группы КПТ и межличностной терапии, причем особое внимание уделялось стадиям формирования пищевых привычек и отношения к своему весу [38]. Межличностная терапия у таких пациентов не включала коррекцию специфических когнитивных или поведенческих аспектов, характерных для КПТ. Отмечено улучшение состояния и купирование симптоматики у пациентов в группе КПТ, в отличие от пациентов группы межличностной терапии.

Несколько исследований были посвящены изучению потенциального значения стратегий усиления мотивации вовлечения в терапию. Их результаты противоречивы. В двухфазном исследовании, пациенты с расстройствами ПП (всего 225 человек) рандомизированы в группу КПТ или мотивационного усиления (фаза 1). В дальнейшем пациентов распределяли в группы индивидуальной или групповой КПТ на 12 недель (фаза 2). В период катамнестического наблюдения (спустя 1 и 2,5 года) у пациентов обеих групп наблюдались значимые улучшения, причем различия между группами были минимальны [50].

Исследование [47] посвящено оценке эффективности мотивационной терапии: у 181 пациента с расстройствами ПП до начала терапии оценили мотивацию к лечению, затем пациентов рандомизировали на группы. В первой группе проводили пять подготовительных психологических сессий и мотивационную терапию, пациентов другой группы включили в очередь ожидания в качестве группы контроля. К 6-й неделе и 3-му месяцу катамнестического наблюдения в обеих группах была отмечена готовность к переменам, появление желания похудеть, уменьшение симптомов депрессии и булимии, но пациенты в группе подготовительной и мотивационной терапии, показали менее амбивалентное отношение к лечению.

Эффективность использования обычной поведенческой коррекции при НБ оценили случайным образом распределив 135 пациентов на группы: одна группа получила 8 сессий КПТ и/или тренинг по релаксации, другая – один из двух типов экспозиционной терапии с профилактикой эмоциональных реакций [57]. Первый тип экспозиционной терапии был сфокусирован на стимулах, предшествовавших эпизоду переедания, второй – на эпизодах освобождения от пищи. К 5-му году катамнестического наблюдения выявлены достоверные различия: эффективность тренинга релаксации оказалась минимальной, а наиболее эффективный контроль над рецидивами заболевания достигнут среди пациентов, прошедших любую форму экспозиционной терапии с профилактикой эмоциональных реакций (43% составляли пациенты, сфокусированные на стимулах, предшествовавших перееданию, и 54% – на эпизодах освобождения от пищи).

Проводились исследования по изучению факторов, влияющих на течение и результаты терапии НБ. Для пациентов с НБ, эффективно пролеченных с помощью курса КПТ, устные напоминания пройти дополнительную терапию, направленную на профилактику рецидивов, не оказали достаточного эффекта, что свидетельствовало о постепенном снижении мотивации к терапии [58].

Проведено сравнение влияния КПТ на течение и исход НБ у 134 пациенток. В исследование были включены 59 пациенток с изолированной симптоматикой НБ, 38 – с НБ и пограничным расстройством личности, а также 39 пациенток которые, наряду с НБ, страдали другим расстройством личности. За три года катамнестического наблюдения между тремя группами не выявлено различий в динамике симптомов НБ и общей психопатологической симптоматики [65].

Представляют интерес исследования, оценивающие эффективность использования телемедицины и сети Интернет как способов проведения психотерапевтического лечения. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 128 пациенток с НБ, лечение с помощью КПТ предоставлялось очно или с помощью телемедицины на протяжении 20 недель. Отмечено, что телемедицинские технологии оказались экономически более эффективными [44, 59]. Наиболее интересно, что пациентки оценивали дистанционные терапевтические вмешательства выше, чем сами терапевты, и воспринимали подобный вариант КПТ лучше, чем очную индивидуальную КПТ [44].

В исследовании дистанционных вариантов КПТ с дополнительной поддержкой по электронной почте включили 76 студенток с НБ или другими расстройствами ПП, рандомизировав их по двум группам: в группу терапии или в группу ожидания с последующим лечением через 3 месяца. К 3-му и 6-му месяцу наблюдения у пациенток, сразу получавших КПТ, отмечались значимо лучшие результаты, чем у тех, которые несколько месяцев ждал начала терапии. Это указывает на важность максимально быстрого начала терапии при выявления проблем [66].

Некоторые исследования посвящены оценке эффективности комбинированной терапии при расстройствах ПП. В исследовании, включавшем 293 пациента, проведен анализ результатов различных методов комбинированной терапии при НБ. В одной группе участники получали 20 сессий КПТ на протяжении 18 недель (при отсутствии достаточного эффекта от КПТ после 6 сессий к лечению добавляли флуоксетин 60 мг/сут.). В другой группе использовали метод последовательного предоставления помощи: начинали с самопомощи под наблюдением психотерапевта, затем, при отсутствии адекватного терапевтического ответа после 6 сессий, назначался флуоксетин и, в случае необходимости, проводилась КПТ. К окончанию курса терапии не было выявлено различий между группами в редукции клинической симптоматики (отсутствие эпизодов переедания или компенсаторного поведения на протяжении 28 дней) или ремиссии заболевания (нет соответствия критериям *DSM-IV*). В период последующего наблюдения через 12 месяцев группа последовательного подключения терапевтических вмешательств значимо превосходила группу КПТ по сохранению эффекта от проведенной терапии, что проявлялось в существенном уменьшении эпизодов переедания и любых видов компенсаторного очистительного поведения (рвота, злоупотребление слабительными, диуретиками и чрезмерная физическая нагрузка) [59].

Заключение. Таким образом, формирование и поддержание девиантного пищевого паттерна, ведущего к развитию ожирения, осуществляется посредством ряда психологических и психосоциальных факторов. Это в первую очередь, поведенческая патология, существенную роль в развитии которой играют сильные негативные эмоции в рамках межличностных отношений (разочарование, боль или одиночество), а также неадекватные стратегии эмоционального реагирования и незрелые механизмы психологической защиты. Неоспорима роль семьи в формировании пищевых привычек и предпочтений. Широко обсуждается влияние таких личностных особенностей, как перфекционизм, а также восприятие образа собственного тела и межличностных границ как ведущих механизмов поддержания неадекватного пищевого поведения. Большое значение придается такому нарушению алекситимии, которая не позволяет дифференцировать чувство голода и эмоциональный дискомфорт.

Девиантный пищевой паттерн опасен своими последствиями – нарушения пищевого поведения булимического спектра закономерно приводят к формированию ожирения, психологической и социальной дезадаптации, и, как следствие, поддерживают развитие психосоматической патологии.

Общепризнано, что наиболее эффективным методом воздействия на нарушения пищевого поведения является когнитивно-поведенческая терапия, хотя и ее результаты не всегда стойкие. Для достижения долговременного терапевтического эффекта важно проводить комплексную диагностику психологических особенностей пациента и стратегий регулирования эмоций. Изучаются различные дополнительные механизмы, позволяющие достичь максимальной эффективности такой терапии, широко применяется использование групповые и индивидуальные сеансы терапии, применение телемедицинских технологий как способа терапевтического воздействия.

Поддержка психолога, длительная когнитивно-поведенческая психотерапия, при необходимости сочетаемая с психофармакотерапией, считается обязательным компонентом терапии нарушений пищевого поведения.

Литература

1. Барыльник Ю.Б. Диагностика и терапия расстройств пищевого поведения: мультидисциплинарный подход // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 1. С. 50–57.

2. Белякова Н.А., Лясникова М.Б., Милая Н.О. Пищевое поведение, образ и качество жизни, а также психологический статус больных с алиментарно-конституциональным ожирением // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. № 2. С. 20–23.

3. Берковская М.А. Алекситимия и ее связь с расстройствами пищевого поведения и ожирением // Проблемы эндокринологии. 2020. №2. С. 42–48.

4. Берковская М.А. Питание, ограниченное по времени, как новая стратегия терапии ожирения и коморбидных состояний // Проблемы эндокринологии. 2022. Т. 68, №4. С. 78–91.

5. Васильева Е.А., Жедунова Л.Г. Особенности базисных убеждений личности с нарушением пищевого поведения // Ярославский педагогический вестник. 2016. № 3. С. 223–228.

6. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Фарматека. 2009. №12. С. 91–94.

7. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Журнал неврологии и психиатрии. 2001. № 12. С. 19–24.

8. Гетманчук Е.И. Клинико-психопатологическая и медико-психологическая характеристика больных с психогенной гиперфагией // Архив психиатрии. 2012. № 3. С. 19–25.

9. Гурвич И.Н., Антонова Н.А. Психологическая детерминация пищевого поведения студенческой молодежи // Вестник СПбГУ. 2012. Вып. 2. С. 42–47.

10. Гуськова Е.С., Гуслистова А.В., Гречаный С.В. Типы пищевого поведения и качество жизни пациентов с избыточным весом // Медицина: теория и практика. 2019. №3. С. 190–198.

11. Дадаева В.А. Типы нарушений пищевого поведения // Профилактическая медицина. 2021. Т. 24, №4. С. 13–119.

12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» // Ожирение и метаболизм. 2021. №1. С. 5–99.

13. Еганян Р.А. Динамика пищевых привычек у женщин с избыточной массой тела и ожирением при диетологическом консультировании и дистанционном контроле // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, №8. С. 67–74.

14. Жедунова Л.Г., Васильева Е.А., Посысоев Н.Н. Роль семьи в формировании нарушений пищевого поведения по типу компульсивного переедания // Вестник Ярославского государственного университета им. П.Г. Демидова. Серия Гуманитарные науки. 2019. №3. С. 82–85.

15. Зеленкова-Захарчук Т.А. Расстройства приема пищи у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа // Consilium Medicum. 2021. Т. 23, №4. С. 326–331. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200830.

16. Каменецкая Е.В., Ребеко Т.А. Репрезентация телесного Я и защита Эго при нарушении пищевого поведения у женщин // Экспериментальная психология. 2015. № 3. С. 118–128. DOI: 10.17759/exppsy.2015080311.

17. Караваева Т.А., Фомичева М.В. Психогенное переедание: проблемы классификации, диагностики, подходы к психотерапии (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022. Т. 56, №2. С. 21–34. DOI: 10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34.

18. Келина М.Ю., Мешкова Т.А. Алекситимия и ее связь с пищевыми установками в неклинической популяции девушек подросткового и юношеского возраста // Клиническая и специальная психология. 2012. №2. С. 53–65.

19. Любан-Плоцца Б., Пельдингер В., Крегер Ф. Психосоматический больной на приёме у врача. СПб.: НИПИ им. В.М. Бехтерева, 1994. 245 с.

20. Лифинцева А.А., Новикова Ю.Ю., Караваева Т.А., Фомичева М.В. Психосоциальные факторы компульсивного переедания: метааналитическое исследование // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019. №3. С. 19–27. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-19-27.

21. Максим О.В., Салухов В.В. От нарушений пищевого поведения к ожирению: вопросы диагностики и нейроэндокринной регуляции // Consilium Medicum. 2022. №4. С. 234–241. DOI: 0.26442/20751753.2022.4.201543.

22. Малкина-Пых И.Г. Перфекционизм и удовлетворенность образом тела в структуре личности пациентов с нарушениями пищевого поведения и алиментарным ожирением // Экология человека. 2010. № 1. С. 21–27.

23. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 426 с.

24. Михайлова А.П., Штрахова А.В. Пищевое поведение в норме, в условиях стресса и при патологии: библиографический обзор // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия Психология. 2018. Т. 11, №3. С. 80–95. DOI: 10.14529/psy180310.

25. Пичиков А.А. Принципы оказания помощи девушкам-подросткам с расстройствами пищевого поведения и нарушениями образа тела: уроки пандемии COVID-19 // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021. Т. 55, №4. С. 106–112.

26. Приленская А.В., Приленский В.Ю. Зависимое пищевое поведение: клиника, систематика и пути коррекции (трансперсональный подход) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. №2. С. 102–104.

27. Ротов А.В. Агрессия как форма адаптивной психологической защиты у женщин с избыточной массой тела // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 1999. № 1. С. 81–83.

28. Рукавишников Г.В. Нарушения пищевого поведения, избыточная масса тела и ожирение среди 27700 респондентов, заинтересованных в коррекции массы тела // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, №2. С. 59–65.

29. Салмина-Хвостова О.И. Расстройства пищевого поведения при ожирении (эпидемиологический, клинико-динамический, реабилитационный аспекты) // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2009. № 5. С. 19–29.

30. Самсонова Г.О., Языкова Т.А., Агасаров Л.Г. Психологические аспекты алиментарного ожирения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №3. Публикация 3-1. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/3-1.pdf (дата обращения 11.05.2018). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16027.

31. Сидоров А.В. Психологические модели переедания и ожирения // Российский психологический журнал. 2011. № 3. С. 30–40.

32. Скугаревский О.А. Нарушения пищевого поведения. Минск: БГМУ, 2007. 340 с.

33. Соловьева А.В. Факторы риска формирования нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Медицинский альманах. 2013. №6. С. 178–180.

34. Струева Н.В. Особенности пищевого поведения, эмоционального состояния и показателей метаболизма у больных ожирением с инсомническими расстройствами // Ожирение и метаболизм. 2014. № 2. С. 24–29. DOI: 10.14341/OMET2014224-29.

35. Цапяк Т.А. Взгляд на проблему ожирения через призму расстройства пищевого поведения // Крымский терапевтический журнал. 2020. № 4. С. 18–24.

36. Шагина В.Н., Блохина И.И., Серов И.С. Нарушение пищевого поведения как одна из причин развития экзогенного ожирения // Молодой ученый. 2019. №30. С. 57–59.

37. Шамрей В.К. Практикум по психотерапии. СПб.: ВМедА, 2018. 184 с.

38. Agras W.S. A multicenter comparison of cognitive-behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa // Arch. Gen. Psychiatry. 2000. Vol. 57, N5. P. 459–466. DOI: 10.1001/archpsyc.57.5.459.

39. Aigner M. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders // World Journal of Biological Psychiatry. 2011. Vol. 12, N6. P. 400–443. DOI: 10.3109/15622975.2011.602720.

40. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition // Am Journal of Psychiatry. 2006. Vol. 163, 7 Suppl. P. 4–54.

41. Allen M.S., Walter E.E. Personality and body image: A systematic review // Body Image. 2016. Vol. 19. P. 79–88. DOI: 10.1016/j.bodyim.2016.08.012.

42. Arnow B.A. Eating disorders – Introduction // Journal of clinical psychology. 1999. Vol. 55, N6. P. 669–674.

43. Burton E., Stice E. Evaluation of a healthy-weight treatment program for bulimia nervosa: a preliminary randomized trial // Behaviour Research and Therapy. 2006. Vol. 44, N12. P. 1727–1738. DOI: 10.1016/j.brat.2005.12.008.

44. Crow S.J. The cost effectiveness of cognitive behavioral therapy for bulimia nervosa delivered via telemedicine versus face-to-face // Behaviour Research and Therapy. 2009. Vol. 47, N6. P. 451–453. DOI: 10.1016/j.brat.2009.02.006.

45. Dingemans A., Danner U., Parks M. Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review // Nutrients. 2017. Vol. 9, N11. P. 1274. DOI: 10.3390/nu9111274.

46. Faber A., Dubé L., Knäuper Bä. Attachment and eating: A meta-analytic review of the relevance of attachment for unhealthy and healthy eating behaviors in the general population // Appetite. 2018. Vol. 123. P. 410–438.

47. Geller J., Brown K.E., Srikameswaran S. The efficacy of a brief motivational intervention for individuals with eating disorders: a randomized control trial // Journal of Eating Disorders. 2011. Vol. 44, N6. P. 497–505. DOI: 10.1002/eat.20847.

48. Glisenti K. The feasibility of emotion-focused therapy for binge-eating disorder: a pilot randomised wait-list control trial // Journal of Eating Disorders. 2021. Vol. 9. P. 2.

49. Hay P. General practitioner and mental healthcare use in a community sample of people with diagnostic threshold symptoms of bulimia nervosa, binge-eating disorder, and other eating disorders // Journal of Eating Disorders. 2020. Vol. 53, N1. P. 61–68. DOI: 10.1002/eat.23174.

50. Katzman M.A. A randomized controlled two-stage trial in the treatment of bulimia nervosa, comparing CBT versus motivational enhancement in Phase 1 followed by group versus individual CBT in Phase 2 // Psychosomatic Medicine. 2010. Vol. 72, N7. P. 656–663. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181ec5373.

51. Kong S. Day treatment programme for patients with eating disorders: randomized controlled trial // Journal of Advanced Nursing. 2005. Vol. 51, N1. P. 5–14. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03454.x.

52. Kristeller J.L., Wolever Ruth Q. Mindfulness-Based Eating Awareness Training for Treating Binge Eating Disorder: The Conceptual Foundation // Eating Disorders. 2011. Vol. 19, N1. P. 49–61. DOI: 10.1080/10640266.2011.533605.

53. Laviano A. Changes in eating behavior, taste and food preferences and the effects of gastrointestinal hormones // Clinical Nutrition Experimental. 2018. Vol. 20. P. 65–70.

54. Leehr E.J. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity-A systematic review // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015. Vol. 49. P. 125–134.

55. Mann T. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer // American Psychologist. 2007. Vol. 62, N3. P. 220.

56. Mason T.B., Lewis R.J. Profiles of Binge Eating: The Interaction of Depressive Symptoms, Eating Styles, and Body Mass Index // Journal of Eating Disorders. 2014. Vol. 22, N5. P. 450–460.

57. McIntosh V.V. Five-year outcome of cognitive behavioral therapy and exposure with response prevention for bulimia nervosa // Psychological Medicine. 2011. Vol. 41, N5. P. 1061–1071. DOI: 10.1017/S0033291710001583.

58. Mitchell J.E. A trial of a relapse prevention strategy in women with bulimia nervosa who respond to cognitive-behavior therapy // Journal of Eating Disorders. 2004. Vol. 35, N4. P. 549–555. DOI: 10.1002/eat.10265.

59. Mitchell J.E. Stepped care and cognitive-behavioural therapy for bulimia nervosa: randomised trial // Br Journal of Psychiatry. 2011. Vol. 198, N5. P. 391–397. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.082172.

60. Palascha A. Internally regulated eating style: a comprehensive theoretical framework // British Journal of Nutrition. 2021. Vol. 126. P. 138–150. DOI: 10.1017/S0007114520003840.

61. Palascha A. Self-reported sensitivity to physiological signals of satiation and hunger: Assessment of construct validity // Personality and Individual Differences. 2021. Vol. 182. P. 111054.

62. Proffitt Leyva R.P., Hill S.E. Unpredictability, body awareness, and eating in the absence of hunger: A cognitive schemas approach // Health Psychol. 2018. Vol. 37, N7. P. 691–699.

63. Razavi A., Adams J., White M. What arguments and from whom are most influential in shaping public health policy: thematic content analysis of responses to a public consultation on the regulation of television food advertising to children in the UK // BMJ Open. 2019. Vol. 9, N8. P. e028221.

64. Robertoa C.A. Preferred descriptions for loss of control while eating and weight among patients with binge eating disorder // Psychiatry Research. 2016. Vol. 246. P. 548–553.

65. Rowe S.L. Impact of borderline personality disorder on bulimia nervosa // Aust NZ Journal of Psychiatry. 2008. Vol. 42, N12. P. 1021–1029. DOI: 10.1080/00048670802512040.

66. Sánchez-Ortiz V. The Role of Email Guidance in Internet-Based Cognitive-Behavioural Self-Care Treatment for Bulimia Nervosa. European eating disorders review // Journal of the Eating Disorders Association. 2011. Vol. 19. P. 342–348. DOI: 10.1002/erv.1074.

67. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity // Biol Psychol. 2018. Vol. 131. P. 5–13. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2017.05.001.

68. Swanson S.A. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement // Arch Gen Psychiatry. 2011. Vol. 68, N7. P. 714–723. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry. 2011.22.

69. Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity // Current diabetes reports. 2018. Vol. 18, N6. P. 35. DOI: 10.1007/s11892-018-1000-x.

70. Westwood H. Alexithymia in eating disorders: systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto alexithymia scale // Journal of Psychosomatic Research. 2017. Vol. 99. P. 66–81. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.007

71. Wilkinson L.L. Explaining the relationship between attachment anxiety, eating behaviour and BMI // Appetite. 2018. Vol. 127. P. 214–222. DOI: 10.1016/j.appet.2018.04.029.

72. Zarychta K. Why are you eating, mom? Maternal emotional, restrained, and external eating explaining children's eating styles // Appetite. 2019. Vol. 141. P. 104335.

73. Zeeck A. Inpatient versus day clinic treatment for bulimia nervosa: a randomized trial // Psychotherapy and Psychosomatics. 2009. Vol. 78, N3. P. 152–160. DOI: 10.1159/000206869.

References

1. Baryl'nik YuB. Diagnostika i terapiya rasstroystv pishchevogo povedeniya: mul'tidistsiplinarnyy podkhod Diagnosis and therapy of eating disorders: a multidisciplinary ap-proach]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2018;28(1):50-7. Russian.
2. Belyakova NA, Lyasnikova MB, Milaya NO. Pishchevoe povedenie, obraz i kachestvo zhizni, a takzhe psikhologicheskiy status bol'nykh s alimentarno-konstitutsional'nym ozhireniem [Eating behavior, lifestyle and quality of life, as well as the psychological status of patients with alimentary-constitutional obesity]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2014;2:20-3. Russian.
3. Berkovskaya MA. Aleksitimiya i ee svyaz' s rasstroystvami pishchevogo povedeniya i ozhireniem [Alexithymia and its association with eating disorders and obesity]. Problemy endokrinologii. 2020;2:42-8. Russian.
4. Berkovskaya MA. Pitanie, ogranichennoe po vremeni, kak novaya strategiya terapii ozhireniya i komorbidnykh sostoyaniy [Time-limited nutrition as a new strategy for the treatment of obesity and comorbid conditions]. Problemy endokrinologii. 2022;68(4):78-91. Russian.
5. Vasil'eva EA, Zhedunova LG. Osobennosti bazisnykh ubezhdeniy lichnosti s narusheniem pishchevogo povedeniya [Features of the basic beliefs of a person with an eating disorder]. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. 2016;3:223-8. Russian.
6. Voznesenskaya TG. Rasstroystva pishchevogo povedeniya pri ozhirenii i ikh korrektsiya [Eating disorders in obesity and their correction]. Farmateka. 2009;12:91-4. Russian.
7. Voznesenskaya TG, Vakhmistrov AV. Kliniko-psikhologicheskiy analiz narusheniy pishchevogo povedeniya pri ozhirenii [Clinical and psychological analysis of eating disorders in obesity]. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii. 2001;12:19-24. Russian.
8. Getmanchuk EI. Kliniko-psikhopatologicheskaya i mediko-psikhologicheskaya kharakteristika bol'nykh s psikhogennoy giperfagiey [Clinical-psychopathological and medical-psychological characteristics of patients with psychogenic hyperphagia]. Arkhiv psikhiatrii. 2012;3:19-25. Russian.
9. Gurvich IN, Antonova NA. Psikhologicheskaya determinatsiya pishchevogo povedeniya studencheskoy molodezhi [Psychological determination of eating behavior of student youth]. Vestnik SPbGU. 2012;2:42-7. Russian.
10. Gus'kova ES, Guslistova AV, Grechanyy SV. Tipy pishchevogo povedeniya i kachestvo zhizni patsientov s izbytochnym vesom [Types of eating behavior and quality of life of overweight patients]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019;3:190-8. Russian.
11. Dadaeva VA. Tipy narusheniy pishchevogo povedeniya [Types of Eating Disorders]. Profilakticheskaya meditsina. 2021;24(4):13-119. Russian.
12. Dedov II, Shestakova MV, Mel'nichenko GA. Mezhdistsiplinarnye klinicheskie rekomendatsii «Lechenie ozhireniya i komorbidnykh zabolevaniy» [Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases"]. Ozhirenie i metabolizm. 2021;1:5-99. Russian.
13. Eganyan RA. Dinamika pishchevykh privychek u zhenshchin s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem pri dietologicheskom konsul'tirovanii i distantsionnom kontrole [Dynamics of eating habits in overweight and obese women with nutritional counseling and remote monitoring]. Profilakticheskaya meditsina. 2022;25(8):67-74. Russian.
14. Zhedunova LG, Vasil'eva EA, Posysoev NN. Rol' sem'i v formirovanii narusheniy pishchevogo povedeniya po tipu kompul'sivnogo pereedaniya [The role of the family in the formation of eating disorders by the type of compulsive overeating]. Vestnik Yaroslavskogo gosudarstvennogo universiteta im. P.G. Demidova. Seriya Gumanitarnye nauki. 2019;3:82-5. Russian.
15. Zelenkova-Zakharchuk TA. Rasstroystva priema pishchi u bol'nykh s ozhireniem i sakharnym diabetom 2-go tipa [Eating disorders in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus]. Consilium Medicum. 2021;23(4):326-31. DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200830. Russian.
16. Kamenetskaya EV, Rebeko TA. Reprezentatsiya telesnogo Ya i zashchita Ego pri narushenii pishchevogo povedeniya u zhenshchin [Representation of the Corporeal Self and Protection of the Ego in Eating Disorders in Women]. Eksperimental'naya psikhologiya. 2015;3:118-28. DOI: 10.17759/exppsy.2015080311. Russian.
17. Karavaeva TA, Fomicheva MV. Psikhogennoe pereedanie: problemy klassifikatsii, diagnostiki, podkhody k psikhoterapii (obzor literatury) [Psychogenic overeating: problems of classification, diagnosis, approaches to psychotherapy (literature review)]. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2022;56(2):21-34. DOI: 10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34. Russian.
18. Kelina MYu, Meshkova TA. Aleksitimiya i ee svyaz' s pishchevymi ustanovkami v neklinicheskoy populyatsii devushek podrostkovogo i yunosheskogo vozrasta [Alexithymia and its relation to food installations in the non-clinical population of adolescent and adolescent girls]. Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya. 2012;2:53-65. Russian.

19. Lyuban-Plotstsa B, Pel'dinger V, Kreger F. Psikhosomaticheskiy bol'noy na prieme u vracha [Psychosomatic patient at the doctor's office]. SPb.: NIPI im. V.M. Bekhtereva; 1994. Russian.

20. Lifintseva AA, Novikova YuYu, Karavaeva TA, Fomicheva MV. Psikhosotsial'nye faktory kompul'sivnogo pereedaniya: metaanaliticheskoe issledovanie [Psychosocial factors of compulsive overeating: a meta-analytical study]. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva. 2019;3:19-27. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-19-27. Russian.

21. Maksim OV, Salukhov VV. Ot narusheniy pishchevogo povedeniya k ozhireniyu: voprosy diagnostiki i neyroendokrinnoy regulyatsii [From eating disorders to obesity: issues of diagnosis and neuroendocrine regulation]. Consilium Medicum. 2022;4:234-41. DOI: 0.26442/20751753.2022.4.201543. Russian.

22. Malkina-Pykh IG. Perfektsionizm i udovletvorennost' obrazom tela v strukture lichnosti patsientov s narusheniyami pishchevogo povedeniya i alimentarnym ozhireniem [Perfectionism and body image satisfaction in the personality structure of patients with eating disorders and nutritional obesity]. Ekologiya cheloveka. 2010;1:21-7. Russian.

23. Mendelevich VD. Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya [Clinical and Medical Psychology]. Moscow: MEDpress-inform; 2005. Russian.

24. Mikhaylova AP, Shtrakhova AV. Pishchevoe povedenie v norme, v usloviyakh stressa i pri patologii: bibliograficheskiy obzor [Eating behavior is normal, under stress and in pathology: a bibliographic review]. Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Psikhologiya. 2018;11(3):80-95. DOI: 10.14529/psy180310. Russian.

25. Pichikov AA. Printsipy okazaniya pomoshchi devushkam-podrostkam s rasstroystvami pishchevogo povedeniya i narusheniyami obraza tela: uroki pandemii COVID-19 [How to Help Adolescent Girls with Eating and Body Image Disorders: Lessons from the COVID-19 Pandemic]. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva. 2021;55(4):106-12. Russian.

26. Prilenskaya AV, Prilenskiy VYu. Zavisimoe pishchevoe povedenie: klinika, sistematika i puti korrektsii (transpersonal'nyy podkhod) [Dependent eating behavior: clinic, systematics and correction pathways (transpersonal approach)]. Sibirskiy vestnik psikhiatrii i narkologii. 2008;2:102-4. Russian.

27. Rotov AV. Agressiya kak forma adaptivnoy psikhologicheskoy zashchity u zhenshchin s izbytochnoy massoy tela [Aggression as a form of adaptive psychological defense in overweight women]. Sibirskiy vestnik psikhiatrii i narkologii. 1999;1:81-3. Russian.

28. Rukavishnikov GV. Narusheniya pishchevogo povedeniya, izbytochnaya massa tela i ozhirenie sredi 27700 respondentov, zainteresovannykh v korrektsii massy tela [Eating disorders, overweight and obesity among 27700 respondents interested in weight correction]. Profilakticheskaya meditsina. 2020;23(2):59-65. Russian.

29. Salmina-Khvostova OI. Rasstroystva pishchevogo povedeniya pri ozhirenii (epidemiologicheskiy, kliniko-dinamicheskiy, reabilitatsionnyy aspekty) [Eating disorders in obesity (epidemiological, clinical-dynamic, rehabilitation aspects)]. Vestnik psikhiatrii i psikhologii Chuvashii. 2009;5:19-29. Russian.

30. Samsonova GO, Yazykova TA, Agasarov LG. Psikhologicheskie aspekty alimentarnogo ozhireniya (obzor literatury) [Psychological aspects of alimentary obesity (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2018 [cited 2018 May 11];3 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-3/3-1.pdf. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16027.

31. Sidorov AV. Psikhologicheskie modeli pereedaniya i ozhireniya [Psychological patterns of overeating and obesity]. Rossiyskiy psikhologicheskiy zhurnal. 2011;3:30-40. Russian.

32. Skugarevskiy OA. Narusheniya pishchevogo povedeniya [Eating disorders]. Minsk: BGMU; 2007. Russian.

33. Solov'eva AV. Faktory riska formirovaniya narusheniy pishchevogo povedeniya u lits s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [Risk factors for the formation of eating disorders in overweight and obese persons]. Meditsinskiy al'manakh. 2013;6:178-80. Russian.

34. Strueva NV. Osobennosti pishchevogo povedeniya, emotsional'nogo sostoyaniya i pokazateley metabolizma u bol'nykh ozhireniem s insomnicheskimi rasstroystvami [Features of eating behavior, emotional state and metabolic rates in obese patients with insomnia disorders]. Ozhirenie i metabolizm. 2014;2:24-9. DOI: 10.14341/OMET2014224-29. Russian.

35. Tsapyak TA. Vzglyad na problemu ozhireniya cherez prizmu rasstroystva pishchevogo povedeniya [Looking at obesity through the lens of an eating disorder]. Krymskiy terapevticheskiy zhurnal. 2020;4:18-24. Russian.

36. Shagina VN, Blokhina II, Serov IS. Narushenie pishchevogo povedeniya kak odna iz prichin razvitiya ekzogennogo ozhireniya [Eating disorders as one of the causes of exogenous obesity]. Molodoy uchenyy. 2019;30:57-9. Russian.

37. Shamrey VK. Praktikum po psikhoterapii [Psychotherapy Workshop]. SPb.: VMedA; 2018. Russian.

38. Agras WS. A multicenter comparison of cognitive-behavioral therapy and interpersonal psychotherapy for bulimia nervosa. Arch. Gen. Psychiatry. 2000;57(5):459-66. DOI: 10.1001/archpsyc.57.5.459.

39. Aigner M. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. World Journal of Biological Psychiatry. 2011;12(6):400-43. DOI: 10.3109/15622975.2011.602720.

40. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. Am Journal of Psychiatry. 2006;163(7):4-54.

41. Allen MS, Walter EE. Personality and body image: A systematic review. Body Image. 2016;19:79-88. DOI: 10.1016/j.bodyim.2016.08.012.

42. Arnow BA. Eating disorders – Introduction. Journal of clinical psychology. 1999;55(6):669-74.

43. Burton E, Stice E. Evaluation of a healthy-weight treatment program for bulimia nervosa: a preliminary randomized trial. Behaviour Research and Therapy. 2006;44(12):1727-38. DOI: 10.1016/j.brat.2005.12.008.

44. Crow SJ. The cost effectiveness of cognitive behavioral therapy for bulimia nervosa delivered via telemedicine versus face-to-face. Behaviour Research and Therapy. 2009;47(6):451-3. DOI: 10.1016/j.brat.2009.02.006.

45. Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. Nutrients. 2017;9(11):1274. DOI: 10.3390/nu9111274.

46. Faber A, Dubé L, Knäuper Bä. Attachment and eating: A meta-analytic review of the relevance of attachment for unhealthy and healthy eating behaviors in the general population. Appetite. 2018;123:410-38.

47. Geller J, Brown KE, Srikameswaran S. The efficacy of a brief motivational intervention for individuals with eating disorders: a randomized control trial. Journal of Eating Disorders. 2011;44(6):497-505. DOI: 10.1002/eat.20847.

48. Glisenti K. The feasibility of emotion-focused therapy for binge-eating disorder: a pilot randomised wait-list control trial. Journal of Eating Disorders. 2021;9:2.

49. Hay P. General practitioner and mental healthcare use in a community sample of people with diagnostic threshold symptoms of bulimia nervosa, binge-eating disorder, and other eating disorders. Journal of Eating Disorders. 2020;53(1):61-8. DOI: 10.1002/eat.23174.

50. Katzman MA. A randomized controlled two-stage trial in the treatment of bulimia nervosa, comparing CBT versus motivational enhancement in Phase 1 followed by group versus individual CBT in Phase 2. Psychosomatic Medicine. 2010;72(7):656-63. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181ec5373.

51. Kong S. Day treatment programme for patients with eating disorders: randomized controlled trial. Journal of Advanced Nursing. 2005;51(1):5-14. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2005.03454.x.

52. Kristeller JL, Wolever Ruth Q. Mindfulness-Based Eating Awareness Training for Treating Binge Eating Disorder: The Conceptual Foundation. Eating Disorders. 2011;19(1):49-61. DOI: 10.1080/10640266.2011.533605.

53. Laviano A. Changes in eating behavior, taste and food preferences and the effects of gastrointestinal hormones. Clinical Nutrition Experimental. 2018;20:65-70.

54. Leehr EJ. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity-A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2015;49:125-34.

55. Mann T. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. American Psychologist. 2007;62(3):220.

56. Mason TB, Lewis RJ. Profiles of Binge Eating: The Interaction of Depressive Symptoms, Eating Styles, and Body Mass Index. Journal of Eating Disorders. 2014;22(5):450-60.

57. McIntosh VV. Five-year outcome of cognitive behavioral therapy and exposure with response prevention for bulimia nervosaю Psychological Medicine. 2011;41(5):1061-71. DOI: 10.1017/S0033291710001583.

58. Mitchell JE. A trial of a relapse prevention strategy in women with bulimia nervosa who respond to cognitive-behavior therapy. Journal of Eating Disorders. 2004;35(4):549-55. DOI: 10.1002/eat.10265.

59. Mitchell JE. Stepped care and cognitive-behavioural therapy for bulimia nervosa: randomised trial. Br Journal of Psychiatry. 2011;198(5):391-7. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.082172.

60. Palascha A. Internally regulated eating style: a comprehensive theoretical framework. British Journal of Nutrition. 2021;126:138-50. DOI: 10.1017/S0007114520003840.

61. Palascha A. Self-reported sensitivity to physiological signals of satiation and hunger: Assessment of construct validity. Personality and Individual Differences. 2021;182:111054.

62. Proffitt Leyva RP, Hill SE. Unpredictability, body awareness, and eating in the absence of hunger: A cognitive schemas approach. Health Psychol. 2018;37(7):691-9.

63. Razavi A, Adams J, White M. What arguments and from whom are most influential in shaping public health policy: thematic content analysis of responses to a public consultation on the regulation of television food advertising to children in the UK. BMJ Open. 2019;9(8):e028221.

64. Robertoa CA. Preferred descriptions for loss of control while eating and weight among patients with binge eating disorder. Psychiatry Research. 2016;246:548-53.

65. Rowe SL. Impact of borderline personality disorder on bulimia nervosa. Aust NZ Journal of Psychiatry. 2008;42(12):1021-9. DOI: 10.1080/00048670802512040.

66. Sánchez-Ortiz V. The Role of Email Guidance in Internet-Based Cognitive-Behavioural Self-Care Treatment for Bulimia Nervosa. European eating disorders review. Journal of the Eating Disorders Association. 2011;19:342-48. DOI: 10.1002/erv.1074.

67. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. Biol Psychol. 2018;131:5-13. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2017.05.001.

68. Swanson SA. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(7):714-23. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry. 2011.22.

69. Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. Current diabetes reports. 2018;18(6):35. DOI: 10.1007/s11892-018-1000-x.

70. Westwood H. Alexithymia in eating disorders: systematic review and meta-analyses of studies using the Toronto alexithymia scale. Journal of Psychosomatic Research. 2017;99:66-81. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.007

71. Wilkinson LL. Explaining the relationship between attachment anxiety, eating behaviour and BMI. Appetite. 2018;127:214-22. DOI: 10.1016/j.appet.2018.04.029.

72. Zarychta K. Why are you eating, mom? Maternal emotional, restrained, and external eating explaining children's eating styles. Appetite. 2019;141:104335.

73. Zeeck A. Inpatient versus day clinic treatment for bulimia nervosa: a randomized trial. Psychotherapy and Psychosomatics. 2009;78(3):152-60. DOI: 10.1159/000206869.

Библиографическая ссылка:

Максим О.В., Тарумов Д.А., Богдановская А.С. Психологические предпосылки формирования нарушений пищевого поведения и возможности их коррекции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/ Bulletin/E2023-1/3-10.pdf (дата обращения: 15.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-10. EDN FAAGFT *

Bibliographic reference:

Maksim OV, Tarumov DA, Bogdanovscaya AS. Bogdanovskaya psikhologicheskie predposylki formirovaniya narusheniy pishchevogo povedeniya i vozmozhnosti ikh korrektsii (obzor literatury) [Psychological factors resulting in formation of the eating disorders and possibilities for their correction (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 15];1 [about 14 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-10.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-10. EDN FAAGFT

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 591.8:599.323.4:661.744.14 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-11 EDN UREPYV**

ВЛИЯНИЕ 60-ТИ ДНЕВНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ЭНДОКРИНОЦИТОВ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС

В.Н. МОРОЗОВ, Е.Н. МОРОЗОВА

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия

Аннотация. ***Цель исследования*** – изучить влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желез крыс. ***Материалы и методы исследования***. В эксперименте участвовало 12 белых крыс самцов, разделенных на 2 группы: 1-я группа получала ежедневно внутрижелудочно 60 дней бензоат натрия из расчета 1000 мг/кг массы тела, а вторая – в аналогичных условиях 0,9% изотонический раствор натрия хлорида. Обработку образцов надпочечных желез проводили в соответствии с стандартным протоколом электронно-микроскопического исследования. ***Результаты исследования***. У крыс экспериментальной группы выявлено диффузное расположение гетерохроматина в ядре эндокриноцитов всех зон коркового вещества, наличие электронно-плотных скоплений в митохондриях, слабое развитие агранулярной эндоплазматической сети, неровные контуры ядра, различимое перинуклеарное пространство (клубочковая и пучковая зоны), а также извилистые границы митоходрий (сетчатая зона). ***Заключение***. 60-ти дневное введение бензоата натрия крысам оказывает влияние на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечников в направлении угнетения их функционального состояния, что может быть результатом воздействии данной пищевой добавки на генетический материал клетки и, как следствие, на биосинтез белка.

Ключевые слова: надпочечные железы, ультраструктура, бензоат натрия.

INFLUENCE OF 60-DAY ADMINISTRATION OF SODIUM BENZOATE ON THE ULTRASTRUCTURE OF ENDOCRINOCYTES OF THE RAT'S ADRENAL CORTEX

V.N. MOROZOV, E.N. MOROZOVA

FSAEI HI «Belgorod State National Research University», Pobedy street, 85, Belgorod, 308015, Russia

Abstract. ***Aim of the research***: to study the effect of a 60-day administration of sodium benzoate on the ultrastructure of endocrinocytes of the rat's adrenal cortex. ***Materials and methods of research***: The experiment involved 12 male white rats, divided into 2 groups: the group I received sodium benzoate intragastrically for 60 days at a dose of 1000 mg/kg of body weight; the group II received 0.9% saline solution under similar conditions. Adrenal gland samples were processed according to the standard protocol for electron microscopy. ***Results***: In rats of the experimental group, a diffuse location of heterochromatin in the nucleus of endocrinocytes of all zones of the cortex, the presence of electron-dense clusters in mitochondria, poor development of the smooth endoplasmic reticulum, uneven contours of the nucleus, distinguishable perinuclear space (zona glomerulosa and zona fasciculata), and also winding borders of mitochondria (zona reticularis) are observed. ***Conclusion***: 60-day administration of sodium benzoate to rats affects the ultrastructure of endocrinocytes of the adrenal cortex in the direction of inhibiting their functional state, which may be the result of the effect of this food additive on the genetic material of the cell and, as a result, on protein biosynthesis

Key words: adrenal glands, ultrastrucure, sodium benzoate.

Введение. Надпочечники являются одним из эндокринных органов, подверженным химически-индуцированными воздействиям. В корковом веществе надпочечников поражения более часто выявляются в пучковой и сетчатой зонах, чем в клубочковой зоне [13].

Бензоат натрия (*E211*) является пищевой добавкой-консервантом, находящей широкое применение в пищевой и фармацевтической промышленности в связи со своим антибактериальным и противогрибковым действиями. Остается открытым вопрос о безопасности бензоата натрия в отношении здоровья человека – по одним данным он оказывает неблагоприятное влияние на функциональные показатели печени и почек, имеет мутагенное действие, вызывает аллергические реакции, нарушает память и внимание у детей, а по другим - используется в комплексной терапии ряда заболеваний, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера и печеночная энцефалопатия [15].

В связи с вышеизложенным актуальным является продолжение изучения влияния данной пищевой добавки на организм. В литературе отсутствуют сведения о электронно-микроскопических особенностях зон коркового вещества надпочечников на фоне длительного введения бензоата натрия.

Цель исследования – установить в эксперименте влияет ли 60-ти дневное введения бензоата натрия крысам на ультраструктуру эндоериноцитов зон коркового вещества надпочечников.

Материалы и методы исследования. Для достижения цели исследования были использованы белые половозрелые крысы самцы массой 200-250 г. Первая группа животных, состоящая из 6 особей внутрижелудочно ежедневно продолжительностью 60 дней получала 1 мл раствора бензоата натрия из расчета 1000 мг/кг массы тела (бензоат натрия, производитель *EastmanChemical B.V.*). Вторая группа (также 6 особей) служила контролем, где вместо бензоата натрия вводился 1 мл 0,9%-го изотонического раствора натрия хлорида. Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленной Директивой 2010/63/*EU* Европейского парламента и Совета Европейского союза. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», протокол №2 от 25.03.2022 г. После завершения 60-ти дневного введения бензоата натрия животных выводили из исследования методом декапитации. Выделяли надпочечные железы, измельчали их на мелкие кусочки и далее подвергали обработке по стандартному протоколу для электронно-микроскопического исследования [12]. Полученные срезы подвергались фотографированию и последующему анализу.

Результаты и их обсуждение. Ультрамикроскопическое исследование надпочечных желез контрольной группы животных показало, что корковые эндокриноциты клубочковой зоны содержат ядро овальной или округлой формы с ровными контурами кариолемы. В кариоплазме выявляются одно или два ядрышка, эухроматин занимает большую часть ядра. Перинуклеарное пространство не выражено. Цитоплазма мелкозернистая, т.к. имеются рибосомы, расположенные между канальцами *агранулярной эндоплазматической сети* (АЭПС). Липидные включения единичные. Митохондрии располагаются поодиночке или группами, имеют на срезе трубчатые или сферические кристы.

У животных экспериментальной группы на электроннограммах корковые эндокриноциты клубочковой зоны содержат ядро округлой, реже овальной формы с неровными контурами. В кариоплазме выявляются одно или два ядрышка. Выявляются ядрышки, имеющие мелкоячеистое строение, гетерохроматин занимает большую часть ядра. Визуализируется перинуклеарное пространство. Цитоплазма наполнена округлой формы митохондриями, содержащими кристы в виде пузырьков. Ряд митохондрий заполнен кристами, имеющим вид электронно-плотных глыбок или тяжей. Между митохондриями имеются единичные или расположенные группами небольшое количество липидных включений, АЭПС слабо визуализируются (рис. 1).

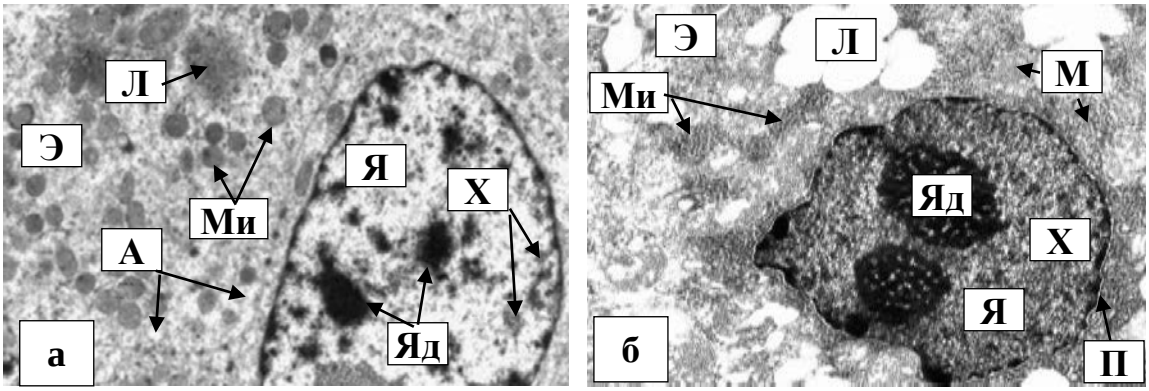

Рис. 1. Электронные микрофотографии эндокриноцитов клубочковой зоны коркового вещества надпочечных желез половозрелых крыс (а – контрольная группа, б – экспериментальная группа): Э – эндокриноцит, Я – ядро, Х – гетерохроматин, Яд – ядрышко, П – перинуклеарное пространство, М – митохондрии с везикулярными кристами, Ми – митохондрии с измененными кристами, Л – липидные включения, А – агранулярная эндоплазматическая сеть. Увеличение × 8000

В корковых эндокриноцитах пучковой зоны ядро круглой или овальной формы. В кариоплазме располагается преимущественно одно ядрышко, глыбки гетерохроматина, преимущественно, расположены под кариолемой, имеющей незначительный рельеф. В цитоплазме диффузно расположены округлой формы, разного диаметра митохондрии с округлыми кристами в сечении. Последние разделены канальцами АЭПС, что придает мелкоячеистый вид цитоплазме. В последней диффузно располагается умеренное количество липидных включений разного диаметра. Клетки могут быть с электронно-светлой и электронно-темной цитоплазмой.

У крыс экспериментальной группы на электронограммах эндокриноциты пучковой зоны имеют ядро овальной или круглой формы с неровными границами. В нем выявляются одно или несколько ядрышек, некоторые из которых имеют мелкоячеистое строение. Конденсированный хроматин занимает большую часть ядра. На электронограммах различимо пространство между наружной и внутренней мембранами ядра. В цитоплазме выявляются круглой формы митохондрии с везикулярными кристами или в ряде случает с кристами, имеющим вид электронно-плотных глыбок или тяжей, единичные или в виде групп липидные включения. АЭПС слабо развита (рис. 2).

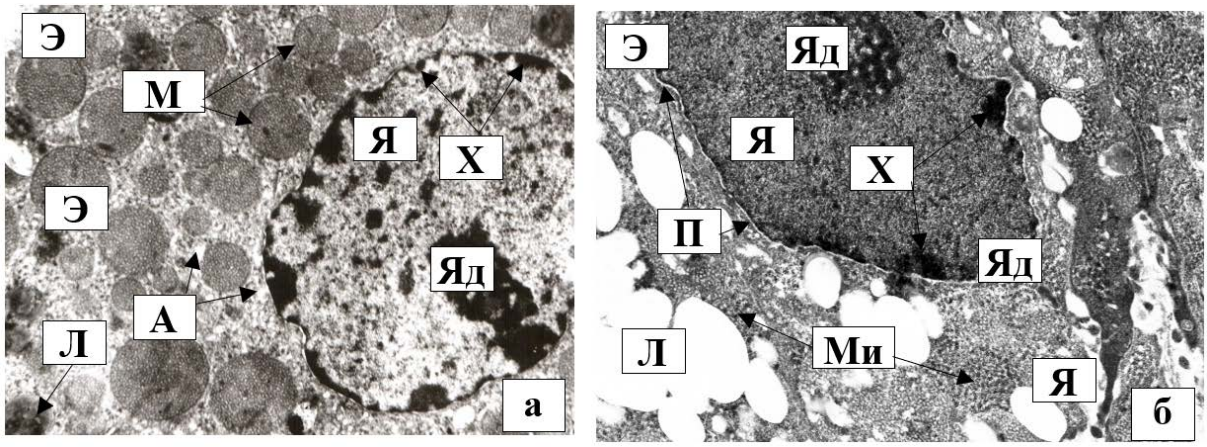

Рис. 2. Электронные микрофотографии эндокриноцитов пучковой зоны коркового вещества надпочечных желез половозрелых крыс (а – контрольная группа, б – экспериментальная группа): Э – эндокриноцит, Я – ядро, Х – гетерохроматин, Яд – ядрышко, П – перинуклеарное пространство, М – митохондрии с везикулярными кристами, Ми – митохондрии с измененными кристами, Л – липидные включения, А – агранулярная эндоплазматическая сеть. Увеличение ×8000

В сетчатой зоне адренокортикоциты имеют, преимущественно, округлое ядро, реже овальное с одним или двумя ядрышками. Глыбки гетерохроматина расположены под кариолемой. В кариоплазме преобладает эухроматин. В цитоплазме визуализируется умеренное количество крупного размера митохондрий, расположенных группами или поодиночке, округлой формы с трубчатыми или в виде пузырьков в сечении кристами. Встречаются свободные рибосомы, а также единичные липидные включения. Умеренно развита АЭПС.

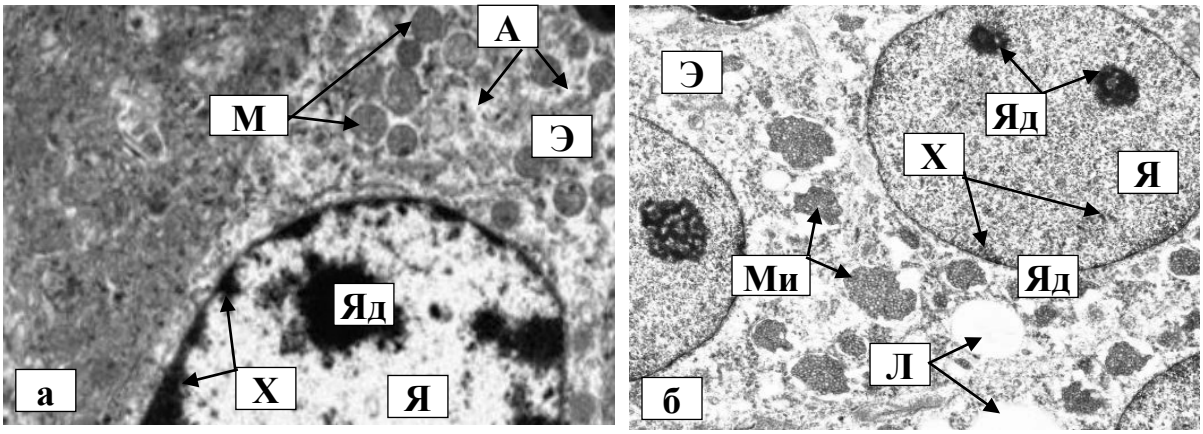

Рис. 3. Электронные микрофотографии эндокриноцитов сетчатой зоны коркового вещества надпочечных желез половозрелых крыс (а – контрольная группа, б – экспериментальная группа): Э – эндокриноцит, Я – ядро, Х – гетерохроматин, Яд – ядрышко, М – митохондрии с везикулярными кристами, Ми – митохондрии с неровными контурами, Л – липидные включения, А – агранулярная эндоплазматическая сеть. Увеличение ×8000

На электронограммах крыс экспериментальной группы корковые эндокриноциты сетчатой зоны содержат ядро, преимущественно, округлой формы, в котором выявляется одно или два ядрышка (некоторые имеют мелкоячеистое строение). Гетерохроматин равномерно распределяется в кариоплазме. Ци-

топлазма содержит округлой или овальной формы с неровными контурами митохондрии, расположенные поодиночке на расстоянии друг от друга и содержащие кристы в виде пузырьков. Ряд митохондрий заполнен кристами, имеющим вид электронно-плотных глыбок. Между митохондриями имеются единичные липидные включения, а также слабо выраженные цистерны АЭПС (рис. 3).

Корковые эндокриноциты надпочечных желез крыс контрольной группы имеют типичное строение и соотносятся с результатами, полученными *S. Amany* (2019) *and S. Baimai* и др. (2021) [2, 4].

Согласно исследованиям *N. Hattangady* и др. (2012) синтез гормонов коры надпочечников осуществляется на основе холестерина (запас находится в липидных каплях или поступает извне). Процессы стероидогенеза осуществляют ферменты, расположенные в митохондриях и АЭПС [6].

Анализ литературы показал, что при введении повышенных доз натрия бензоата, по данным *J. Piper* и др. (2017) и *C. Saatci* и др. (2016) возникает повреждение генетического материала не только ядер эпителиоцитов печени животных, но и митохондрий [11, 14]. По данным *B. Elvan* и др. (2014), нарушения могут затрагивать и кристы митохондрий [5]. Это объясняет наличие в эпителиоцитах клубочковой и пучковой зон митохондрий с измененными кристами в виде электронно-плотных глыбок или тяжей на электронограммах надпочечных желез экспериментальных крыс.

При этом, согласно работе *C. Molinaro* и др. (2021), мутации генетического материала могут нарушать синтез белка [10]. В свою очередь, исходя из материалов исследований *M. Atsushi* и др. (2022) и *T.J. Kirby* и др. (2018) белки цитоскелета и ядерного скелета, участвуя в механотрансдукции, воздействуют на перинуклеарное пространство и форму ядра, обеспечивают динамичность генетического материала. Так, гетерохроматин располагается на периферии, а эухроматин в центральных участках кариоплазмы. Изменение в расположении хроматина влияет на транскрипцию и еще больше воздействует на биосинтез белка [3, 9]. Исследования *A.I. Gaziev* и др. (2014) указывают на то, что ДНК ядра отвечает за синтез белков как цитоплазмы, так и белков митохондрий, а ДНК митохондрий синтезирует белки окислительного фосфорилирования [7]. Данные исследования позволяют предположить, что ядро и митохондрии с неровными контурами, преобладание гетерохроматина в кариоплазме (эндокриноциты коркового вещества), наличие различимого перинуклеарного пространства (эндокриноциты клубочковой и пучковой зон), связано с нарушениями в биосинтезе белка секреторными клетками коркового вещества надпочечных желез экспериментальных животных.

S.E. Ibekwe и др. (2007) в своих исследованиях показывает, что воздействие бензоата натрия на крыс, повышается уровень Na^+ в крови [8]. Увеличение Na^+ в крови, согласно данным *N. Hattangady* и др. (2012) тормозит ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и уменьшает количество субкапсулярных клеток надпочечников, экспрессирующих *CYP11B2*, снижая синтез альдостерона эпителиоцитами клубочковой зоны [6]. Также полученные ранее авторами данной статьи результаты свидетельствуют о снижении синтеза тироксина клетками щитовидной железы [1]. *F.E. Wondisford* (2015) в свою очередь указывает на прямую зависимость изменения уровня гормонов щитовидной железы и надпочечников [16]. Исходя из вышеизложенного наличие слабо развитой АЭПС и липидных включений, расположенных поодиночке или группами (депо накопления холестерина) в цитоплазме эндокриноцитов коркового вещества надпочечников могут косвенно свидетельствовать об уменьшении синтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов у экспериментальных животных.

Заключение. 60-ти дневное введение бензоата натрия крысам оказывает влияние на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечников в направлении угнетения их функционального состояния, что может быть результатом воздействии данной пищевой добавки на генетический материал клетки и, как следствие, на биосинтез белка.

Литература

1. Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Тверской А.В., Заболотная С.В., Тверская А.В. Ультрамикроскопические особенности строения тироцитов щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации бензоатом натрия // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2022. Т. 19, №1. С. 162–166. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-162-166.

2. Amany S. Histological study of the effect of tributyltin on the adrenal cortical cells of adult male albino rats // Egyptian Journal of Histology. 2019. DOI: 10.21608/ejh.2019.13126.1127.

3. Atsushi M., Mohammad R.K.M. On the nuclear pore complex and its emerging role in cellular mechanotransduction // APL Bioengineering. 2022. Vol. 6. P. 011504. DOI: 10.1063/5.0080480.

4. Baimai S., Bhanichkul P., Lanlua P., Niyomchan A. Modifications of adrenal gland ultrastructure in streptozotocin-induced diabetic model rats // Int. J. Morphol. 2021. Vol. 39, N1. P. 109–115.

5. Elvan B., Tülin A. Effects of Sodium Benzoate and Citric Acid on Serum, Liver and Kidney Tissue Total Sialic Acid Levels: An Ultrastructural Study // Journal of Applied Biological Sciences. 2014. Vol. 8, N2. P. 9–15.

6. Hattangady N., Olala L., Bollag W.B., Rainey W.E. Acute and Chronic Regulation of Aldosterone Production // Mol Cell Endocrinol. 2012. Vol. 350, N2. P. 151–162.

7. Gaziev A.I., Abdullaev S., Podlutsky A. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age // Biogerontology. 2014. Vol. 15. P. 417–438. DOI: 10.1007/s10522-014-9515-2.

8. Ibekwe S.E., Uwakwe A.A., Monanu M.O. Effect of oral intake of sodium benzoate on some haematological parameters of wistar albino rats // Scientific Research and Essay. 2007. Vol. 2, N1. P. 006–009.

9. Kirby T.J., Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular Mechanosensor // Nature Cell Biology. 2018. Vol. 20. P. 373–381. DOI: 10.1038/s41556-018-0038-y.

10. Molinaro C., Martoriati A., Cailliau K. Proteins from the DNA Damage Response: Regulation, Dysfunction, and Anticancer Strategies // Cancers (Basel). 2021. Vol. 13, N15. P. 3819. DOI: 10.3390/cancers13153819.

11. Piper J.D., Piper P.W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2017. Vol. 16, N5. P. 868–880. DOI: 10.1111/1541-4337.12284.

12. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy // Journal of cell biology. 1963. Vol. 17. P. 208–212.

13. Rosol T.J., Yarrington J.T., Latendresse J., Capen C.C. Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity // Toxicol Pathol. 2001. Vol. 29, N1. P. 41–48. DOI: 10.1080/019262301301418847.

14. Saatcia C., Erdemb Y., Bayramova R., Akalın H., Taşçıoğlu N., Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns // Biotechnology and biotechnological equipment. 2016. Vol. 30, N6. P. 1179–1183. DOI: 10.1080/13102818.2016.1224979.

15. Walczak-Nowicka L.J., Herbet M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review // Nutrients. 2022. Vol. 14, N7. P. 1497. DOI: 10.3390/nu14071497.

16. Wondisford F.E. A direct role for thyroid hormone in development of the adrenal cortex // Endocrinology. 2015. Vol. 156, N6. P. 1939–1940. DOI: 10.1210/en.2015-1351.

References

1. Morozov VN, Morozova EN. Tverskoy AV, Zabolotnaya SV, Tverskaya AV. Ul'tramikroskopicheskie osobennosti stroeniya tirotsitov shchitovidnoy zhelezy krys posle 60-dnevnoy intoksikatsii benzoatom natriya [Ultramicroscopic features of the structure of thyroid thyrocytes of rats after 60-day intoxication with sodium benzoate]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2022;19(1):162-6. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-1-162-166. Russian.

2. Amany S. Histological study of the effect of tributyltin on the adrenal cortical cells of adult male albino rats. Egyptian Journal of Histology. 2019. DOI: 10.21608/ejh.2019.13126.1127.

3. Atsushi M, Mohammad RKM. On the nuclear pore complex and its emerging role in cellular mechanotransduction. APL Bioengineering. 2022;6:011504. DOI: 10.1063/5.0080480.

4. Baimai S, Bhanichkul P, Lanlua P, Niyomchan A. Modifications of adrenal gland ultrastructure in streptozotocin-induced diabetic model rats. Int. J. Morphol. 2021;39(1):109-15.

5. Elvan B, Tülin A. Effects of Sodium Benzoate and Citric Acid on Serum, Liver and Kidney Tissue Total Sialic Acid Levels: An Ultrastructural Study. Journal of Applied Biological Sciences. 2014;8(2):9-15.

6. Hattangady N, Olala L, Bollag WB, Rainey WE. Acute and Chronic Regulation of Aldosterone Production. Mol Cell Endocrinol. 2012;350(2):151-62.

7. Gaziev AI, Abdullaev S, Podlutsky A. Mitochondrial function and mitochondrial DNA maintenance with advancing age. Biogerontology. 2014;15:417-38. DOI: 10.1007/s10522-014-9515-2.

8. Ibekwe SE, Uwakwe AA, Monanu MO. Effect of oral intake of sodium benzoate on some haematological parameters of wistar albino rats. Scientific Research and Essay. 2007;2(1):006-9.

9. Kirby TJ, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular Mechanosensor. Nature Cell Biology. 2018;20:373-81. DOI: 10.1038/s41556-018-0038-y.

10. Molinaro C, Martoriati A, Cailliau K. Proteins from the DNA Damage Response: Regulation, Dysfunction, and Anticancer Strategies. Cancers (Basel). 2021;13(15):3819. DOI: 10.3390/cancers13153819.

11. Piper JD, Piper PW. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2017;16(5):868-80. DOI: 10.1111/1541-4337.12284.

12. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. Journal of cell biology. 1963;17:208-12.

13. Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, Capen CC. Adrenal gland: structure, function, and mechanisms of toxicity. Toxicol Pathol. 2001;29(1):41-8. DOI: 10.1080/019262301301418847.

14. Saatcia C, Erdemb Y, Bayramova R, Akalın H, Taşçıoğlu N, Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. Biotechnology and biotechnological equipment. 2016;30(6):1179-83. DOI: 10.1080/13102818. 2016.1224979.

15. Walczak-Nowicka LJ, Herbet M. Sodium Benzoate-Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review. Nutrients. 2022;14(7):1497. DOI: 10.3390/nu14071497.

16. Wondisford FE. A direct role for thyroid hormone in development of the adrenal cortex. Endocrinology. 2015;156(6):1939-40. DOI: 10.1210/en.2015-1351.

Библиографическая ссылка:

Морозов В.Н., Морозова Е.Н. Влияние 60-ти дневного введения бензоата натрия на ультраструктуру эндокриноцитов коркового вещества надпочечных желез крыс // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-11. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-11.pdf (дата обращения: 17.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-11. EDN UREPYV*

Bibliographic reference:

Morozov VN, Morozova EN. Vliyanie 60-ti dnevnogo vvedeniya benzoata natriya na ul'trastrukturu endokrinotsitov korkovogo veshchestva nadpochechnykh zhelez krys [Influence of 60-day administration of sodium benzoate on the ultrastructure of endocrinocytes of the rat's adrenal cortex]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 17];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-11.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-11. EDN UREPYV

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY

УДК: 615.831.8 615.85 615.451.2 DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-12 EDN RWXMDE**

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОСТКОВИДНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Д.Я. ТАДТАЕВА, Н.М. БУРДУЛИ, Д.В. ИВАНОВ, С.К. АЛИКОВА, Л.Г. РАНЮК

ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия

Аннотация. С 2020 года началась вспышка новой коронавирусной инфекции, которая захватила практически всё внимание средств массовой информации и научного мира. Шквал исследований был посвящён особенностям новой разновидности коронавируса. Вопросы лечения новой коронавирусной инфекции вызывали большое количество дискуссий и нареканий. Также обсуждались на всех уровнях, включая политический, социально-бытовой, вопросы профилактики вирусной инфекции, использования экспериментальных препаратов и восстановления после перенесённой новой коронавирусной инфекции. ***Цель работы –*** изучить возможность использования физиотерапевтических процедур и биогенных аминов в лечении постковидного синдрома. ***Материалы и методы.*** Для исследования поставленной цели и решения необходимых задач были набраны 150 участников с диагнозом постковидный синдром. Пациенты разделены на 3 группы. В одной группе использовался серотонина адипинат, во второй группе серотонина адипинат и лазерная терапия, в третьей группе использовалось только внутривенное лазерное освечивание крови. В процессе исследования анализировалась не только клиническая картина, но и биохимические показатели крови, включающие уровень серотонина и кортизола. ***Результаты и их обсуждение***. После проведённого лечения, во всех группах пациентов, отмечалась положительная динамика клинических проявлений течения постковидного синдрома. Уменьшился астенических синдром, улучшился сон, разрешился диспепсический синдром, синдром артериальной гипертензии, у части пациентов полностью прошли извращения вкуса и запаха. Показатели центрального контура и вегетативного статуса улучшились больше в группе пациентов, получавших лазерную терапию и комбинированную терапию. Улучшение же психоэмоционального состояния и адаптационных возможностей организма, было более выражено в группе пациентов, получавших серотонина адипинат. ***Выводы.*** Полученные результаты позволяют рекомендовать данную методику для амбулаторно-поликлинического лечения постковидного синдрома.

Ключевые слова: постковидный синдром, серотонина адипинат, лазерное освечивание крови, лазерная терапия.

NEW APPROACHES TO POSTCOVID REHABILITATION

D.Y. TADTAEVA, N.M. BURDULI, D.V. IVANOV, C.K. ALIKOVA, L.G. RANUK

«*Institute of Biomedical Research of the Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences and the Government of RSO-Alania», Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, RSO-Alania, 362025, Russia*

Abstracts. Since 2020, an outbreak of a new coronavirus infection has begun, which has captured almost all the attention of the media and the scientific world. A flurry of research was devoted to the features of a new type of coronavirus, its features. The issues of treatment of a new coronavirus infection caused a large number of discussions and complaints. The issues of prevention of viral infection, the use of experimental drugs and recovery after a new coronavirus infection were also discussed at all levels, including political, social and household. ***Aim:*** to study the possibility of using physiotherapeutic procedures and biogenic amines in the treatment of postcovid syndrome. ***Materials and methods:*** 150 participants with a diagnosis of postcovid syndrome were recruited to study the set goal and solve the necessary tasks. Patients are divided into 3 groups. In one group serotonin adipinate was used, in the second group serotonin adipinate and laser therapy, in the third group only intravenous laser illumination of blood was used. During the study, not only the clinical picture was analyzed, but also the biochemical parameters of the blood, including the level of serotonin and cortisol. ***Results:*** after the treatment, in all groups of patients, there was a positive dynamics to reduce of clinical manifestations of postcovid syndrome. Asthenic syndrome has decreased, sleep has improved, dyspeptic syndrome and arterial hypertension syndrome has resolved, some patients have completely passed the perversions of taste and smell. The indicators of the central contour and vegetative status improved, more in the group of patients receiving laser therapy and combination therapy. The improvement of the psychoemotional state and adaptive capabilities of the body was more pro-

nounced in the group of patients receiving serotonin adipinate. ***Conclusions:*** the results obtained allow us to recommend this technique for outpatient treatment of postcovid syndrome.

Key words: postcovid syndrom, serotonin adipinate, laser illumination of blood, laser therapy.

Введение. В феврале 2020 г. зарегестрирована новая инфекция, возбудителю которой дано название *SARS-CoV-2*.

Всемирная организация здравоохранения в 2020 г. дала официальное название новому инфекционному заболеванию – *COVID-19* («*Coronavirus disease* 2019»). Известно четыре типа коронавирусов: 229*E, OC*43, *NL*63, *HKU*1, а также серотип *SARS-CoV* (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) и *MERS-CoV* (*Middle East Respiratory Syndrome*). Считается, что коронавирусы вызывают от 3 до 20% заболеваний *острой респираторной вирусной инфекции* (ОРВИ) и обусловливают поражение верхних дыхательных путей. Сравнительный анализ летальности от вирусных инфекций показал, что сезонный (обычный) грипп ведет к смертности – 0,01%, у пожилых до 2%, *SARS-CoV* (тяжелый острый респираторный синдром 2003 года) – 10%, *MERS-CoV* (ближневосточный респираторный синдром 2012 года) – 34%, «свиной» грипп 2009-2010 годов – 0,02% [2].

Проведён анализ причин смертности, выполнено сравнение по годам [4].

Имеются свои особенности в протекании инфекции, обуславливающие проводимое лечение. На развитие инфекционного процесса, процесс выздоровления и смертность оказывают влияние климатические, географические, национальные, экономические особенности. Это учитывается при организации медицинской помощи и лечении новой коронавирусной инфекции [5].

Считается, что реабилитация после перенесенного *COVID-19* необходима каждому переболевшему человеку, вне зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания. Люди, перенесшие *COVID-19,* сталкиваются с ухудшением работы органов дыхания: нарушением кислородного обмена в тканях организма, в результате чего пациента могут беспокоить слабость во всем теле, быстрая утомляемость. Физическая и бытовая нагрузки становятся затруднительными или невозможными, снижается работоспособность. Длительное кислородное голодание центральной нервной системы чревато развитием нарушений психо-эмоционального фона [3].

Цель исследования – изучить возможность использования физиотерапевтических процедур и биогенных аминов в лечении постковидного синдрома.

Материалы и методы исследования. Для выполнения работы были привлечены 150 пациентов с диагнозом постковидный синдром. Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие *серотонина адипинат* (50 человек), вторая группа получала *серотонина адипинат* в сочетании с *внутривенным лазерным освечиванием крови* (ВЛОК) (50 человек), третью группу составили пациенты, которым проводился курс низкоинтенсивного освечивания крови (50 пациентов).

Серотонина адипинат (СА) вводился внутримышечным путём, один раз в день, на протяжении 10 дней. Лазерную терапию проводили по методике ВЛОК-525. Использовали лазерный аппарат «Лазмик-ВЛОК» (производства Россия) с длиной волны 0,525 нм. Процедуры проводили в течение 10 дней с перерывом на субботу и воскресенье. Время проведения одной процедуры 5 минут. Все процедуры осуществлялись в первой половине дня.

Исследование качества жизни пациентов проводили при помощи метода кардиоинтервалографии. Исследование показателей микроциркуляции проводили с помощью лазерного аппарата ЛАКК-ОП (Россия).

Всех пациентов обследовали по единой схеме, в первый день обращения и по окончанию курса лечения.

Результаты и их обсуждение. Исследование качества жизни проводили с помощью кардиоинтервалографии. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Динамика биологического возраста у пациентов с постковидным синдромом в процессе лечения

Группы пациентов	Паспортный возраст (лет)	Биологический возраст до лечения	Биологический возраст после лечения
Группа I	48,7±13,4	49,2±14,8	42,9±13,4
Группа II	50,7±11,1	51,4±12,5	44,7±12,1
Группа III	49,8±11,1	50,7±14,1	44,8±11,8

Исследована динамика уровня серотонина и кортизола сыворотки крови в процессе лечения. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели уровня серотонина и кортизола у пациентов с постковидным синдромом

Показатели	Норма	Группы пациентов		
		Группа I (*M±m*)	Группа II (*M±m*)	Группа III (*M±m*)
Серотонин до лечения	50-200 нг/мл	100,64±3,26	101,06±4,98	100,36±4,56
Серотонин после лечения		95,64±7,41	87,66±22,48	95,57±6,94
P – до и после лечения в пределах одной группы		**p=0,056*	**p=0,01*	**p=0,03*
Кортизол до лечения	С 7.00 – 10.00 утра	193,99±140,71	137,67±45,17	141,63±28,04
Кортизол после лечения	101 – 535,7 нмоль/литр	211,85±144,54	158,41±24,84	173,47±28,26
****P – до и после лечения в пределах одной группы***		**p=0,03*	**p=0,007*	**p=0,001*

Необходимо сразу акцентировать внимание на том факте, что использованное оборудование и фармакологический препарат, синтетический аналог биогенного амина, произведены и производятся в России. Таким образом, даже в условиях санкционных мер, ограничения не повлияют на возможность выполнения процедур. В настоящее время это является крайне значимым аспектом для практической реализации описанной в работе методики лечения пациентов с постковидным синдромом.

Ряд авторов в течении *COVID-19* отмечают прямое цитотоксическое действие вируса на альвеолоциты 2-го типа, приводящее к коллапсу альвеол и нарушению газообмена с развитием «шокового легкого», называемого в литературе *острым респираторным дистресс-синдромом* (ОРДС). Также они отмечают важное значение альвеолярного повреждения эндотелия с микрососудистым тромбозом, что свидетельствует об атипичности ОРДС при *COVID-19*, и дали ему собственное название – *MicroCLOTS* – микрососудистый *COVID-19* сосудов лёгкого с обструктивным тромбовоспалительным синдромом [16]. ОРДС при *COVID-19*, по их данным, включает нарастающую гипоксемию с микрососудистым тромбозом лёгких, которые выявляются не только в легких, но и переходят на микрососудистое русло мозга, сердца, почек и других органов [17]. Пневмония при *COVID-19* ведет к полной потере тонуса сосудов из-за сосудосуживающих или вазодилатирующих агентов [18].

Группа авторов из медицинского института Тульского государственного университета разработала способ улучшения оксигенирующей функции лёгких у больных с дыхательной недостаточностью [14]. Аналогичные результаты улучшения оксигенирующей функции лёгких при использовании СА получены независимыми исследователями [8].

В организме человека имеется *серотонин* (20-300 мкг/л), необходимый для нормальной жизнедеятельности. В 1991 г. был описан «Синдром серотониновой недостаточности у человека и животных», который РАМН был признан открытием. Синдром серотониновой недостаточности возникает при различных заболеваниях. В норме *серотонин*, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами *гладкой мускулатуры* (ГМ), обеспечивает в организме перистальтику кишечника и эндогенную вазомоторику. Эндо- и/или экзотоксины, связываясь с серотониновыми рецепторами ГМ вместо *серотонина*, вызывают спазм или паралич ГМ. Циркулирующего в крови *серотонина* уже недостаточно для поддержания нормальной функции как ГМ, так и тромбоцитов, т.е. в организме возникает относительная недостаточность *серотонина*. В зависимости от количества нарушенных миоцитов, клиническая картина будет проявляться в виде функциональной кишечной непроходимости и/или сосудистой недостаточности, нарушения оксигенирующей функции легких, а при локальных нарушениях микроциркуляции – тканевой гипоксии, повреждения и некроза тканей в различных органах (инфаркт миокарда и мозга, некроз тканей стопы и т.п.). СА – это лекарственная форма естественного (эндогенного) серотонина, и поэтому только он, являясь специфическим медиатором для серотониновых рецепторов ГМ, способен устранять серотониновую недостаточность и восстанавливать нарушенную функцию ГМ, независимо от того, была ли ее дисфункция вызвана параличом или спазмом. Это объясняет также и то, что СА – единственный препарат, улучшающий газообмен в лёгких у больных, находящихся в критическом состоянии, кроме того, СА устраняет тромбоцитопению и повышает неспецифический иммунитет [14].

Последствиями инфекции *SARS-CoV-2* могут стать дегенеративные изменения многих органов (легочный фиброз, кардиосклероз), различные функциональные и психоэмоциональные расстройства. Вследствие этого у 10-50% пациентов в течение длительного времени после стихания острых проявлений *COVID-19* и элиминации вируса сохраняются различные неприятные симптомы. Данная патология обозначается как «*постковидный синдром*» (ПКС). Основными элементами ПКС являются хроническая боль, утомляемость и психоэмоциональные проблемы. Функциональные нарушения, аутоиммунные процессы и тяжёлый психологический дистресс после перенесенного *COVID-19* могут вызывать развитие и

обострение заболеваний, характеризующихся хронической болью и утомляемостью, таких как фибромиалгия и синдром хронической усталости. Терапия и профилактика ПКС включают коррекцию функциональных нарушений, контроль боли, последовательную физическую, психологическую и социальную реабилитацию [6, 15].

Основные жалобы, которые предъявляли пациенты, набранные в группы, включали в себя: быструю утомляемость, раздражительность, чувство разбитости, «перебои в работе сердца», учащённое сердцебиение, извращение запаха, извращение вкуса, нарушение стула, вздутие живота, головные боли при подъёмах цифр артериального давления, бессонница, повышенная потливость. Часто встречались пациенты с жалобами на «панические атаки», которые проявлялись в чувстве страха смерти, учащённого сердцебиения, чувства нехватки воздуха. Анализируя когорту исследуемых пациентов можно говорить о том, что практически большинство пациентов находились в пограничном состоянии между ипохондрией и психосоматическими расстройствами.

Исследование качества жизни пациентов проводили при помощи метода *кардиоинтервалографии* – это метода оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций организма, применяемого в диагностике поражений сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы [7, 13]. Нами были выявлены нарушения вегетативной регуляции у большинства наблюдаемых пациентов. Также отмечалось снижение адаптационных возможностей организма, признаки накопленной усталости, утомления, изменения со стороны центрального контура регуляции, а также у части пациентов признаки депрессивного состояния. Биологический возраст у большей части больных, перенесший *COVID-19*, превышал показатели паспортного возраста.

При построении дизайна исследования нами не случайно было выбран один из физиотерапевтических методов воздействия на организм пациента в виде лазерного излучения. Одним из наиболее распространенных способов терапевтического воздействия *низкоинтенсивного лазерного излучения* (НИЛИ) на организм человека является *внутривенное освечивание крови* (ВЛОК), которое в настоящее время успешно используется в самых различных областях медицины [1, 9, 10]. Применение ВЛОК позволяет значительно сократить сроки лечения, увеличить время ремиссии, стабилизировать течение заболеваний, снизить количество послеоперационных осложнений и т. д. Успехи ВЛОК в кардиологии были отмечены вручением ряду учёных Государственной премии. Однако, на наш взгляд, метод пока незаслуженно мало задействован в практическом здравоохранении [12].

Многочисленные исследования показывают, что НИЛИ играет роль активатора клеточных реакций, направленного на восстановление и нормализацию биоэнергетического статуса тканей организма и иммунной системы [11]. НИЛИ повышает ферментативную и каталазную активность, проницаемость цитоплазматических мембран, способствуя ускорению метаболических и транспортных процессов в тканях. Усиление кислородного обмена способствует уменьшению гипоксии, сопровождающей процессы воспаления. НИЛИ активизирует регенеративные процессы при патологических состояниях. происходит активизация гормональных и медиаторных звеньев адаптационого механизма. Повышение неспецифического иммунитета организма после воздействия НИЛИ подтверждается повышением титра гепаглютинина, гемолизинов, лизоцима, активацией нейтрофилов и интерферона, повышением синтеза иммуноглобулинов, изменением функции и структуры плазматических мембран лимфоцитов, увеличением числа бластных форм лимфоцитов. Способность НИЛИ повышать в тканях содержание нейрогормонов, вовлекать в процесс разнообразные специфические белки клеточных мембран, вызывающих активизацию ферментов типа аденоциклазы, аденилатциклазы, денилциклазы, фосфодиэстеразы, а также ионов кальция, изменяющих внутри- и внеклеточный метаболизм, воздействовать на чувствительные элементы межклеточных пространств приводит к нормализации местной и общей физиологической реакции, способствует сохранению или восстановлению гомеостаза и адаптации организма к стрессовым состояниям [12].

Более того, не существует нормативных документов, регламентирующих противопоказания для лазерной терапии, а единственным условием работы является достаточно высокий уровень профессионализма персонала медучреждения. Однако перечень относительных противопоказаний присутствует, так как существуют ограничения в варьировании параметрами НИЛИ и при определённых условиях возможны непредсказуемые для неспециалиста ответные реакции организма. Кроме того, в случае сомнения пациента в безопасности метода необходимо отказаться от проведения процедур [12].

При исследовании показателей микроциркуляции с помощью лазерного аппарата ЛАКК-ОП (Россия), у подавляющего большинства пациентов нами обнаружены изменения характерные для гиперемического типа микроциркуляции.

После проведенного лечения, во всех группах пациентов, нами отмечалась положительная динамика клинических проявлений течения ПКС. Уменьшился астенический синдром, улучшился сон, разрешился диспепсический синдром, синдром артериальной гипертензии, у части пациентов полностью прошли извращения вкуса и запаха. А также за всё время наблюдения за пациентами не проявлялись панические атаки.

Показатели центрального контура и вегетативного статуса также улучшились, больше в группе пациентов, получавших лазерную терапию и комбинированную терапию. Улучшение же психоэмоционального состояния и адаптационных возможностей организма было более выражено в группе пациентов, получавших серотонина адипинат.

Показатели микроциркуляции после лечения выравнивались в более ранние сроки до нормоциркуляторного типа микроциркуляции в группе пациентов, получавших лазерную терапию, нежели в остальных двух группах. Хотя через некоторое время (от двух до трёх недель) показатели микроциркуляции выравнивались и в этих группах обследуемых. У пациентов, имеющих гипертоническую болезнь в анамнезе, не всегда наблюдались вышеизложенные изменения микроциркуляции.

Необходимо отметить, что не все пациенты смогли пройти курс терапии. Отмечалось и побочное действие. В частности, среди побочных эффектов, отмечаемых пациентами во время курса лечения СА, наиболее часто встречались головокружение, тяжесть в голове, спастические боли в эпигастральной области, зуд и небольшая болезненность в месте введения препарата. Все вышеперечисленные жалобы разрешались в течение от 10 до 30 минут и не требовали дополнительной терапии.

У одного из пациентов, получавших СА, развилась аллергическая реакция после второго введения в виде бронхоспазма. В течение последующих суток отмечался болевой синдром в затылочной и теменных областях головы, а также чувство онемения в нижних конечностях. В связи с чем курс лечения был прекращён.

У одного из пациентов, получавших комбинированную терапию, на четвертый день лечения отмечалась немотивированная агрессия, которая разрешилась самостоятельно. Курс лечения был успешно доведён до 10 процедур.

Сравнение других методов и способов лечения и реабилитации постковидного синдрома по срокам, эффективности и экономическим показателям не проводились в данной работе и являются материалом для последующего изучения и публикаций.

Выводы:

1. Постковидный синдром является состоянием, которое значимо влияет на качество жизни пациента. Данный синдром относится к полиэтиологичным патологиям на клинические проявления которого оказывают влияние не только и не столько сам патоген, сколько вопросы лечения и нагнетание информационной повестки вокруг данной патологии.

2. Использование синтетического аналога биогенного амина *серотонина адипината* и лазерного освечивания крови доказали свою эффективность в лечении и восстановлении пациентов с постковидным синдромом. Более выраженный результат был получен в группе, где использовались совместно физиотерапевтическое и фармакологическое воздействие.

3. Простота выполнения и доступность необходимого оборудования и препаратов позволяют внедрять данный способ лечения пациентов с постковидным синдромом в амбулаторно-поликлиническую практику.

Литература

1. Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я., Балаян М.М. Показатели суточной pH-метрии пищевода у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью под действием лазерной терапии // Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21, № 4. С. 39–42.

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

3. Григорьев А.К., Татаринова О.В. Опыт дистанционной реабилитации пациентов после вирусной COVID-19 пневмонии в амбулаторно-поликлинических условиях // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №5. Публикация 3-7. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-7.pdf (дата обращения: 28.09.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-7.

4. Иванов Д.В. К вопросу о причинах смертности в 2020 году. Сохранение здоровья населения как глобальная проблема современности. Материалы международной междисциплинарной научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 9-10 апреля 2021 г. СПб.: Изд-во «Русь», 2021. С. 83–87

5. Иванов Д.В., Диалл Г.Х. Возможности фрактального анализа в коррекции организации медицинской помощи // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 82–88. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88.

6. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л., Лила А.М., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Филатова Е.С., Нестеренко В.А. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль // Научно-практическая ревматология. 2021. Т. 59, №3. С. 255–262.

7. Кононова А.Я. Метод ритмокардиоинтервалографии – возможности и области применения в медицине // Бюллетень Северного Государственного медицинского университета. 2019. №1. С. 45–46.

8. Куликовский В.Ф., Шаманов А.В., Козий М.Н., Скворцов И.Н., Демин С.С. Эффективность клинического применения серотонина адипината у больных хирургического профиля // Актуальные вопросы хирургии: материалы научно-практической конференции хирургов центрального федерального округа Российской Федерации, 2009.

9. Москвин С.В., Кончугова Т.В., Хадарцев А.А. Основные терапевтические методики лазерного освечивания крови // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2017. Т. 94 (5). С. 10–17. DOI: 10.17116/kurort201794510-17.

10. Москвин С.В., Утц С.Р., Шнайдер Д.А., Гуськова О.П. Эффективность методики комбинированного внутривенного лазерного облучения крови (ЛУФОК® + ВЛОК-525) в комплексном лечении больных атопическим дерматитом // Лазерная медицина. 2016. Т. 20, Вып. 1. С. 17–20.

11. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Возможные способы и пути повышения эффективности лазерофореза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. №4. Публикация 8-10. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf (дата обращения 13.12.2016). DOI: 10.12737/23519.

12. Москвин С.В., Хадарцев А.А. Лазерная терапия аппаратами М82 «Матрикс» и «Лазмик». М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2019. 280 с.

13. Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Задумина Д.Н., Штонда Д.А. Применение кардиоинтервалографии в диагностике поражений сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы // Справочник врача общей практики. 2021. №12. С. 35–47.

14. Хадарцев А.А., Токарев А.Р. Реабилитация после перенесенного нового инфекционного заболевания COVID19: монография. Тула: ООО «ТППО», 2021. 170 с.

15. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13, № 3. С. 93–98.

16. Ciceri F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Crit Care Resusc. 2020. Vol. 15. P. 25.

17. Murkamilov I. New coronavirus infection (covid-19) and nephro-cerebrovascular system // The Scientific Heritage. 2020. № 46. P. 3.

18. Zaim S. COVID-19 and multi-organ response. Current Problems in Cardiology, 2020. 100618 p.

References

1. Burduli NM, Tadtaeva DYa, Balayan MM. Pokazateli sutochnoy rN-metrii pishchevoda u bol'nykh gastroezofageal'noy reflyuksnoy bolezn'yu pod deystviem lazernoy terapii [Indicators of daily pH-metry of the esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease under the influence of laser therapy]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2015;21(4):39-42. Russian.

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

3. Grigoriev AK, Tatarinova OV. Opyt distancionnoj reabilitacii pacientov posle virusnoj COVID-19 pnevmonii v ambulatorno-poliklinicheskih uslovijah [Experience of using distance rehabilitation of patients with viral COVID-19 pneumonia in outpatient clinic]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Sep 28];5 [about 6 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-5/3-7.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-5-3-7.

4. Ivanov DV. K voprosu o prichinakh smertnosti v 2020 godu. Sokhranenie zdorov'ya naseleniya kak global'naya problema sovremennosti. Materialy mezhdunarodnoy mezhdistsiplinarnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Sankt-Peterburg, 9-10 aprelya 2021 g. [To the question of the causes of mortality in 2020. Preservation of public health as a global problem of our time. Materials of the interna-tional interdisciplinary scientific and practical conference. St. Petersburg, April 9-10, 2021]. SPb.: Izd-vo «Rus'»; 2021. Russian.

5. Ivanov DV, Diall GCh. Vozmozhnosti fraktal'nogo analiza v korrektsii organizatsii meditsinskoy pomoshchi [The possibilities of fractal analysis in the correction of the organization of medical care]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:82-8. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-82-88. Russian.

6. Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, Lila AM, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, Filatova ES, Nesterenko VA. «Postkovidnyy sindrom»: v tsentre vnimaniya skeletno-myshechnaya bol' ["Postcovid syndrome": the focus is on musculoskeletal pain]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2021;59(3):255-62. Russian.

7. Kononova AYa. Metod ritmokardiointervalografii – vozmozhnosti i oblasti primeneniya v meditsine [The method of rhythmocardiointervalography – possibilities and applications in medicine]. Byulleten' Severnogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2019;1:45-6. Russian.

8. Kulikovskiy VF, Shamanov AV, Koziy MN, Skvortsov IN, Demin SS. Effektivnost' klinicheskogo primeneniya serotonina adipinata u bol'nykh khirurgicheskogo profilya. Aktual'nye voprosy khirurgii: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii khirurgov tsentral'nogo federal'nogo okruga Rossiyskoy Federatsii [The effectiveness of the clinical use of serotonin adip-inate in surgical patients. Topical issues of surgery: materials of the scientific and practical conference of surgeons of the Central Federal District of the Russian Federation]; 2009. Russian.

9. Moskvin SV, Konchugova TV, Khadartsev AA. Osnovnye terapevticheskie metodiki lazernogo osvechivaniya krovi [The main therapeutic methods of laser illumination of blood]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2017;94(5):10-7. DOI: 10.17116/kurort201794510-17. Russian.

10. Moskvin SV, Utts SR, Shnaĭder DA, Gus'kova OP. Effektivnost' metodiki kombinirovannogo vnutrivennogo lazernogo oblucheniya krovi (LUFOK® + VLOK-525) v kompleksnom lechenii bol'nykh atopicheskim dermatitom [The effectiveness of the technique of combined intravenous laser irradiation of blood (UFOC® + VLOK-525) in the complex treatment of patients with atopic dermatitis]. Lazernaya meditsina. 2016;20(1):17-20. Russian.

11. Moskvin SV, Khadartsev AA. Vozmozhnye sposoby i puti povysheniya effektivnosti lazeroforeza (obzor literatury) [Possible methods and ways of enhancing the effectivenessof laser phoresis (literature report)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2016 [cited 2016 Dec 13];4 [about 15 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-4/8-10.pdf. DOI: 10.12737/23519.

12. Moskvin SV, Khadartsev AA. Lazernaya terapiya apparatami M82 «Matriks» i «Lazmik» [Laser therapy with M82 "Matrix" and "Lasmic" devices]. Moscow-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2019. Russian.

13. Skvortsov VV, Skvortsova EM, Zadumina DN, Shtonda DA. Primenenie kardiointervalografii v diagnostike porazheniy serdechno-sosudistoy i vegetativnoy nervnoy sistemy [The use of cardiointervalography in the diagnosis of lesions of the cardiovascular and autonomic nervous system]. Spravochnik vracha obshchey praktiki. 2021;12:35-47. Russian.

14. Khadartsev AA, Tokarev AR. Reabilitatsiya posle perenesennogo novogo infektsionnogo zabolevaniya COVID-19: monografiya [Re-habilitation after a new infectious disease COVID-19: monograph]. Tula: OOO «TPPO»; 2021. Russian.

15. Khasanova DR, Zhitkova YuV, Vaskaeva GR. Postkovidnyy sindrom: obzor znaniy o patogeneze, neyropsikhiatricheskikh proyavleniyakh i perspektivakh lecheniya [Postcovid syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika. 2021;13(3):93-8. Russian.

16. Ciceri F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020;15:25.

17. Murkamilov I. New coronavirus infection (covid-19) and nephro-cerebrovascular system. The Scientific Heritage. 2020;46:3.

18. Zaim S. COVID-19 and multi-organ response. Current Problems in Cardiology; 2020.

Библиографическая ссылка:
Тадтаева Д.Я., Бурдули Н.М., Иванов Д.В., Аликова С.К., Ранюк Л.Г. Новые подходы к постковидной реабилитации // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-12. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-12.pdf (дата обращения: 20.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-12. EDN RWXMDE*

Bibliographic reference:
Tadtaeva DYa, Burduli NM, Ivanov DV, Alikova SK, Ranyuk LG. Novye podkhody k postkovidnoy reabilitatsii [New approaches to postcovid rehabilitation]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Feb 20];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-12.pdf. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-12. EDN RWXMDE

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY