

ВЕСТНИК

НОВГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА



НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ И ПРИКЛАДНОЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2076-8052

Серия «МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ»

3(124)/2021

Главный редактор
Ю.С.БОРОВИКОВ, д.т.н., профессор
Зам. гл. редактора
В.И.МАКАРОВ, к. филол. н., доцент

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.Г.ПРОШИНА, д.м.н., профессор, В.Новгород,
гл. редактор научного направления,
Т.И.ОКОНЕНКО, д.м.н., профессор, В.Новгород,
(ответственный секретарь),
Г.С.АРХИПОВ, д.м.н., профессор, В.Новгород,
Н.А.БЕЛЯКОВ, академик РАН, д.м.н., проф.,
Санкт-Петербург,
А.Д.БУЧНОВ, д.м.н., проф., Санкт-Петербург,
В.Р.ВЕБЕР, академик РАН, д.м.н., профессор,
В.Новгород,
Г.Е.ГЕНДЛИН, д.м.н., профессор, Москва,
И.А.ЕГОРОВА, д.м.н., проф., Санкт-Петербург,
В.Е.КАРЕВ, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург,
Л.В.КОВАЛЕНКО, д.м.н., профессор, Сургут,
А.В.КОТОВ, д.м.н., профессор, Москва,
Ю.В.ЛОБЗИН, академик РАН, д.м.н., профессор,
Санкт-Петербург,
В.И.МАЗУРОВ, академик РАН, д.м.н., проф.,
Санкт-Петербург,
В.А.МЕДИК, член-корр. РАН, д.м.н., профессор,
В.Новгород,
К.Н.МОВЧАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург,
Р.А.НАСЫРОВ, д.м.н., проф., Санкт-Петербург,
В.Е.РАДЗИНСКИЙ, член-корр. РАН, д.м.н.,
профессор, Москва,
Р.А.СУЛИМАНОВ, д.м.н., профессор, В.Новгород,
Т.Н.ТРОФИМОВА, д.м.н., профессор,
Санкт-Петербург,
В.Н.ТРЕЗУБОВ, академик РАЕН, д.м.н., проф.,
Санкт-Петербург,
Е.М.ТУРГУНОВ, д.м.н., профессор, Караганда,
Казахстан,
А.В.ШАБРОВ, академик РАН, д.м.н., профессор,
Санкт-Петербург,
К.ШЛАТТЕРЕР-КРАУТЕР, доктор медицины,
Берлин, Германия,
Ф.К.УИТТ, доктор медицины, проф., Бун, США

Учредитель и издатель —
Федеральное государственное бюджетное образова-
тельное учреждение высшего образования
Новгородский государственный университет
имени Ярослава Мудрого

Адрес редакции и издателя:
173003, Россия, Великий Новгород,
ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, ауд. 1216
Факс: +7(8162) 974526
E-mail: vestnik@novsu.ru
<http://www.novsu.ru/vestnik>
E-mail редколлегии научного направления:
Lidiya.Proshina@novsu.ru

**ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**
Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124).

Ведущий редактор О.В.Базаева
Компьютерный набор и верстка О.В.Базаева
Художественное оформление В.В.Попович
Дизайн обложки И.А.Чижикова

Оригинал-макет подготовлен редакцией
журнала «Вестник НовГУ»
Свидетельство ПИ №77-17766 от 10.03.2004 г.
Министерства Российской Федерации
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций

Выходит не менее четырех раз в год

Подписано в печать 3.08.2021 г.
Дата выхода 10.08.2021 г.
Формат 60×84 1/8. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 14,88. Уч.-изд. л. 17,6. Тираж 500 экз.

Отпечатано в ИП Копыльцов П.И.
394052, Воронежская область, г.Воронеж,
ул.Маршала Неделина, д.27, кв.56
Тел. 89507656959, e-mail: Kopyltsow_Pavel@mail.ru

(16+)

© Вестник НовГУ, 2021



Chief Editor

Yu.S.BOROVNIKOV, Dr of Engineering, Prof.

Deputy Chief Editor

**V.I.MAKAROV, Candidate of Philological Sciences,
Assistant Prof.**

EDITORIAL BOARD:

PROSHINA L.G., Dr of Medicine, Prof.

Editor-in-Chief of the series, (Velikiy Novgorod);

OKONENKO T.I., Dr of Medicine, Prof.,

Executive Editor (Velikiy Novgorod);

ARKHIPOV G.S., Dr of Medicine, Prof. (V.Novgorod);

**BELYAKOV N.A., Member of Russian Academy of
Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);**

**V.R.VEBER, Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Velikiy Novgorod);**

BUCHNOV A.D., Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);

GENDLIN G.E., Dr of Medicine, Prof. (Moscow);

EGOROVA I.A., Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);

KAREV V.V., Dr of Medicine (Saint Petersburg);

KOVALENKO L.V., Dr of Medicine, Prof. (Surgut);

KOTOV A.V., Dr of Medicine, Prof. (Moscow);

**LOBZIN Yu.V., Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);**

**MAZUROV V.I., Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);**

**MEDIK V.A., Corresponding Member of Russian Academy
of Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (V.Novgorod);**

MOVCHAN K.N., Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);

NASYROV R.A., Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);

**RADZINSKY V.E., Corresponding Member of Russian
Academy of Medical Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Moscow);**

RUBANOVA M.P., Dr of Medicine, Prof. (V.Novgorod);

SULIMANOV R.A., Dr of Medicine, Prof. (V.Novgorod);

**TROFIMOVA T.N., Dr of Medicine, Prof. (Saint
Petersburg);**

**TURGUNOV E.M., Dr of Medicine, Prof. (Karaganda,
Kazakhstan);**

**SHABROV A.V., Member of Russian Academy of Medical
Sciences, Dr of Medicine, Prof. (Saint Petersburg);**

**SCHLATTERER-KRAUTER K., Dr of Medicine (Berlin,
Germany);**

WITT F.K., Dr of Medicine, Prof. (Boone, USA)

Founder and Publisher — Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Yaroslav-the-Wise Novgorod State University"

Postal address:

Russia, 173003, Velikiy Novgorod, Yaroslav-the-Wise
Novgorod State University, B.Sankt-Peterburgskaya St.,
41 Bldg., of. 1216

Fax: +7(8162) 974526; Tel.: (8162) 33-88-30

E-mail: vestnik@novsu.ru

<http://www.novsu.ru/vestnik>

E-mail of Editor-in-Chief of the series:

Lidiya.Proshina@novsu.ru

VESTNIK OF NOVGOROD STATE UNIVERSITY

Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124).

Editor O.V.Bazaeva

Layout O.V.Bazaeva

Art work V.V.Popovich

Cover design I.A.Chizhikova

Camera-ready copy is prepared by the journal
Vestnik NovSU editorial staff.

Printed publication license no. 77-17766

of 10 March, 2004, issued by Ministry of the Russian
Federation for Affairs of the Press, Television and
Radio Broadcasting and Mass Communication Media

The journal is published quarterly.

Signed to print on 3.08.2021.

Publication date 10.08.2021.

Sheet size 60×84 1/8. Offset printing.

Number of printed copies: 500.

Conventionally printed sheet 14.88.

Printed by IP Kopyltsov P.I.

27, Marshala Nedelina St., bld. 56, Voronezh Region,
394052

Tel. +79507656959, e-mail: Kopyltsov_Pavel@mail.ru

(16+)

© Vestnik NovSU, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Анатомия человека. Физиология

<i>А.А.Баландин, Л.М.Железнов, В.А.Баландин, И.А.Баландина</i> Корреляционная взаимосвязь между возрастной динамикой поперечного размера мозжечка и головного указателя у мезоцефалов.....	6
<i>Р.Я.Власенко, А.Д.Балашова</i> Сравнительный анализ готовности к риску и аэробной производительности спортсменов с учетом их гендерных особенностей	11

Патологическая физиология. Клеточная биология, цитология, гистология

<i>С.М.Абдуллоев, С.А.Салехов, М.К.Гулов, Д.С.Салехова</i> Патогенетическое влияние стресса во время беременности на развитие ожирения у потомства в эксперименте	17
<i>О.М.Балаева-Тихомирова, Е.И.Кацнельсон, А.С.Володько, Н.С.Фомичёва, Н.Н.Максимюк, Л.А.Москвина</i> Роль адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности	21
<i>В.В.Васильев, И.Н.Воробцова, М.В.Коновалова, Л.В.Курдынко, Н.В.Шалоня</i> Патогенетические особенности эндогенной интоксикации после эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки	27
<i>В.В.Глуценко, Н.А.Тихомирова</i> Патогенетические механизмы энцефалопатической формы синдрома Сусака.....	30
<i>М.В.Коновалова, И.Н.Воробцова, В.В.Васильев, Л.В.Курдынко, С.А.Ярошенко</i> Влияние локальной гипоксии на эффективность лечения инфекционной патологии влагалища	34
<i>И.А.Мельников, С.А.Салехов, С.Н.Гайдуков, И.А.Корабельникова</i> Влияние психологического стресса при карантине по поводу COVID-19 на фертильность спермы	38
<i>Е.Е.Румянцев</i> Патофизиологические механизмы и последствия нарушений сердечно-сосудистого сопряжения.....	42
<i>М.П.Салехова, Н.Н.Максимюк, Г.Т.Игимбаева, С.М.Абдуллоев, Д.С.Богдашов, Д.С.Салехова</i> Патогенетическое значение психологического стресса в развитии нарушений углеводного обмена.....	47

Клиническая иммунология. Аллергология. Инфекционные болезни

<i>Е.В.Балановская, Д.К.Черневский, О.П.Балановский</i> Своеобразие Новгородского генофонда в контексте народонаселения европейской части России	51
<i>Л.А.Болотская, Р.К.Смышляева</i> COVID-19 и типы аллергических реакций.....	58
<i>А.С.Денисенко, М.Е.Рисс, И.Г.Кропачев, Н.Н.Никитина</i> Первые случаи коагуляционных нарушений как осложнения после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	61

Фармакология, клиническая фармакология

<i>Г.А.Антропова, Т.И.Оконенко</i> Фармацевтическое информирование: фокус на фторхинолоны.....	65
<i>П.А.Гудзь, А.А.Казанская, А.Р.Кацына, К.С.Хруцкий</i> Фармакодинамические аспекты применения витаминов как адъювантных средств в лечении туберкулеза	73
<i>Е.С.Егорова, А.Б.Ершеская</i> Возможности лекарственного обеспечения этиотропной терапии амбулаторных больных COVID-19.....	78
<i>Е.А.Кривых, Н.С.Кавушевская, А.Е.Гуляев, Л.В.Коваленко</i> Морфологическая и биохимическая оценка противотромботической активности экстрактов плодов семейства вересковые, произрастающих на территории Югры.....	82
<i>Е.В.Сташина, А.А.Байрамов, В.В.Глуценко, П.Д.Шабанов</i> Долговременные эффекты пренатального применения М- и Н-холинэргических соединений.....	90
<i>К.С.Хруцкий, В.Ю.Староверова</i> Перспектива интегративных физиологических исследований в фармакологии на примере иммунофармакологии атопического дерматита	94

Восстановительная медицина. Физиотерапия

<i>А.А.Ильканич, А.С.Матвеева, Ж.Н.Лопатская</i> Оценка качества жизни больных с пролапсом тазовых органов после протезирующей реконструкции интравагинальным доступом	99
<i>О.В.Лейфер, И.В.Иванов, К.С.Савчук, М.Ю.Коростелев</i> Рак толстой кишки: вопросы онкогенеза и эпидемиологии на примере Новгородской области.....	103
<i>А.А.Марцияш, Е.В.Колмыкова, Л.А.Ласточкина, В.Г.Мозес, К.Б.Мозес, С.А.Зуева, С.И.Елгина, Е.В.Рудаева</i> Динамика качества жизни у пациентов в раннем восстановительном периоде после инсульта.....	107

Клиническая лабораторная диагностика

<i>Ю.Г.Гаевский, В.Р.Вебер, В.М.Захарова</i> Морфо-гемодинамические асимметрии у больных артериальной гипертензией и их возможная роль в патогенезе гипертонии	112
<i>М.Д.Кашиева, П.А.Врошин, Т.К.Дубовая, Л.Г.Прошина, К.В.Гаврилова</i> Клинико-лабораторные исследования при механической желтухе неопухолевой этиологии.....	117
<i>В.А.Павлова, А.Ю.Леско</i> Структурно-функциональные показатели миокарда по результатам эхокардиографии в возрастном аспекте	124

CONTENTS

Human anatomy and physiology

<i>A.A.Balandin, L.M.Zheleznev, V.A.Balandin, I.A.Balandina</i> Correlation between dynamics of age-related parameters of transverse size and head index of the cerebellum in mesocephals.....	6
<i>R.Ya.Vlasenko, A.D.Balashova</i> Comparative analysis of the readiness for risk and aerobic performance among male and female athletes.....	11

Pathophysiology. Cell biology, cytology, and histology

<i>S.M.Abdulloev, S.A.Salekhov, M.K.Gulov, D.S.Salekhova</i> Pathogenetic influence of stress during pregnancy on the development of obesity in offspring in experiment	17
<i>O.M.Balaeva-Tikhomirova, E.I.Katsnelson, A.S.Volodko, N.S. Fomicheva, N.N.Maksimiyuk, L.A.Moskvina</i> The role of adipocytokines in the hormonal regulation of insulin resistance	21
<i>V.V.Vasiliev, I.N.Vorobtsova, M.V.Konovalova, L.V.Kurdynko, N.V.Shalonya</i> Pathogenetic features of endogenous intoxication after uterine artery embolization in treatment of uterine fibrous	27
<i>V.V.Glushchenko, N.A.Tikhomirova</i> Pathogenetic mechanisms of the encephalopathic form of Susak's syndrome.....	30
<i>M.V.Konovalova, I.N.Vorobtsova, V.V.Vasiliev, L.V.Kurdynko, S.A.Yaroshenko</i> Influence of local hypoxia on the effectiveness of treatment of vaginal infectious pathology	34
<i>I.A.Melnikov, S.A.Salekhov, S.N.Gaidukov, I.A.Korabelnikova</i> Impact of psychological stress in COVID-19 quarantine on sperm fertility	38
<i>Ye.Ye.Rumyantsev</i> Pathophysiological mechanisms and effects of ventricular-arterial uncoupling.....	42
<i>M.P.Salekhova, N.N.Maksimiyuk, G.T.Igimbaeva, S.M.Abdulloev, D.S.Bogdashov, D.S.Salekhova</i> Pathogenetic significance of psychological stress in the development of carbohydrate exchange disorders.....	47

Clinical immunology and infectious diseases. Allergology

<i>E.V.Balanovska, D.K.Chernevskiy, O.P.Balanovsky</i> The genetic peculiarity of the Novgorod population in the context of ethnic groups from European Russia.....	51
<i>L.A.Bolotskaya, R.K.Smyshlyaeva</i> COVID-19 and types of allergic reactions.....	58
<i>A.S.Denisenko, M.E.Riess, I.G.Kropachev, N.N.Nikitina</i> First cases of coagulation disorders as complications after the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine	61

Pharmacology, clinical pharmacology

<i>G.A.Antropova, T.I.Okonenko</i> Pharmaceutical services: focus on fluorquinolones	65
<i>P.A.Gudz, A.A.Kazanskaya, A.R.Katsyna, K.S.Khroutski</i> Pharmacodynamic aspects of vitamins as adjuvant agents in the treatment of tuberculosis	73
<i>E.S.Egorova, A.B.Yershevskaya</i> Possibilities of medicines provision for ethiotropic therapy to outpatients with COVID-19.....	78
<i>E.A.Krivykh, N.S.Kavushevskaya, A.E.Guliaev, L.V.Kovalenko</i> Morphological and biochemical evaluation of the antifibrotic activity of the heather family berries extracts growing in Yugra region	82
<i>E.V.Stashina, A.A.Bayramov, V.V.Glushchenko, P.D.Shabanov</i> Long-term effects of prenatal use of M- and N-cholinergic drugs.....	90
<i>K.S.Khroutski, V.Yu.Staroverova</i> Perspective of integrative (physiological) studies in pharmacology on the example of immunopharmacology of atopic dermatitis	94

Regenerative medicine. Physiotherapy

<i>A.Y.Ilkanich, A.S.Matveeva, Z.N.Lopatskaya</i> Assessment of quality of life in patients with pelvic organ prolapse after prosthetic reconstruction via vaginal access	99
<i>O.V.Leifer, I.V.Ivanov, K.S.Savchuk, M.Y.Korostev</i> Colon oncology: issues of oncogenesis and epidemiology in Novgorod region	103
<i>A.A.Martiyash, E.V.Kolmykova, L.A.Lastochkina, V.G.Mozes, K.B.Mozes, S.A.Zueva, S.I.Elgina, E.V.Rudaeva</i> Dynamics of changes in the life quality of patients in the early post-stroke recovery period	107

Clinical laboratory diagnostics

<i>Yu.G.Gaevsky, V.R.Veber, V.M.Zakharova</i> Morpho-hemodynamic asymmetries in patients with arterial hypertension and their possible role in the pathogenesis of hypertensive disease	112
<i>M.D.Kashaeva, A.V.Proshin, T.K.Dubovaya, L.G.Proshina, K.V.Gavrilova</i> Clinical and laboratory studies in mechanical jaundice non-tumor etiology	117
<i>V.A.Pavlova, A.Yu.Les'ko</i> Myocardial structural and functional indicators based on the results of echocardiography in the age aspect	124

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА. ФИЗИОЛОГИЯ



УДК 611.811.013

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).6-10](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).6-10)

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКОЙ ПОПЕРЕЧНОГО РАЗМЕРА МОЗЖЕЧКА И ГОЛОВНОГО УКАЗАТЕЛЯ У МЕЗОЦЕФАЛОВ

А.А.Баландин, Л.М.Железнов*, В.А.Баландин, И.А.Баландина

CORRELATION BETWEEN DYNAMICS OF AGE-RELATED PARAMETERS OF TRANSVERSE SIZE AND HEAD INDEX OF THE CEREBELLUM IN MESOCEPHALS

A.A.Balandin, L.M.Zheleznov*, V.A.Balandin, I.A.Balandina

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера, balandinnauka@mail.ru***Кировский государственный медицинский университет, lzm-a@mail.ru*

Целью исследования явилось определение корреляционной связи между динамикой возрастных параметров мозжечка и значением головного указателя у мезоцефалов по данным магнитно-резонансной томографии. Проведен анализ результатов морфометрического исследования головного мозга с использованием метода магнитно-резонансной-томографии 95 мезоцефалов (52 мужчин и 43 женщины), в возрасте 25-29 лет и 78-83 лет без заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, не имеющих алкогольной и наркотической зависимости в анамнезе, с преобладанием правой руки (правшей), а также отсутствием признаков патологии отделов мозга, выявляемых при исследовании. Определяли головной указатель и поперечный размер мозжечка. Оценка головного указателя у обследуемых выявила статистически достоверное преобладание показателей индексов ширины и длины у мужчин в сравнении с женщинами в молодом возрасте ($p < 0,01$). В старческом возрасте статистически достоверных половых различий значений данных индексов не установлено, при этом сохраняется тенденция к превалированию показателей индексов у мужчин ($p > 0,05$). У мужчин как в молодом, так и старческом возрасте наблюдается статистически значимое преобладание поперечного размера мозжечка в сравнении с женщинами ($p < 0,01$). Отмечается прямая, высокая корреляция между показателями головного указателя и поперечного размера мозжечка у лиц обоего пола ($p = 0,988$). Зависимость признаков статистически значима ($p < 0,01$). Полученные данные могут служить теоретической основой при выполнении магнитно-резонансно-томографических исследований головного мозга и планировании нейрохирургических вмешательств.

Ключевые слова: головной указатель, мозжечок, возраст, морфометрия, МРТ, мезоцефалы

Для цитирования: Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландин В.А., Баландина И.А. Корреляционная взаимосвязь между возрастной динамикой поперечного размера мозжечка и головного указателя у мезоцефалов // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.6-10. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).6-10](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).6-10)

The aim of the study was to determine the correlation between the dynamics of age-related parameters of the cerebellum and the value of the brain index in mesocephals according to magnetic resonance imaging. The analysis of the results of a morphometric study of the brain using magnetic resonance imaging of 95 mesocephals (52 men and 43 women), aged 25-29 years and 78-83 years, without diseases and injuries of the central and peripheral nervous system, without a history of alcohol and drug addiction, with a predominance of the right hand (right-handed), as well as the absence of signs of pathology of the brain regions detected during the study. The head index and the transverse size of the cerebellum were determined. The assessment of the head index in the subjects revealed a statistically significant predominance of the width and length indices in men compared to women at a young age ($p < 0.01$). In old age, statistically significant sex differences in the values of these indices were not established, while the trend towards the prevalence of index indicators in men remains ($p > 0.05$). In men, both in young and old age, there is a statistically significant predominance of the transverse size of the cerebellum in comparison with women ($p < 0.01$). There is a direct, high correlation between the indicators of the brain index and the transverse size of the cerebellum in both sexes ($p = 0.988$). The dependence of the features is statistically significant ($p < 0.01$). The obtained data can serve as a theoretical basis for performing magnetic resonance imaging studies of the brain and planning neurosurgical interventions.

Keywords: brain index, cerebellum, age, morphometry, MRI, mesocephaly

For citation: Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandin V.A., Balandina I.A. Correlation between dynamics of age-related parameters of transverse size and head index of the cerebellum in mesocephals // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.6-10. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).6-10](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).6-10)

Введение

Старение привлекает к себе все большее внимание исследователей вследствие увеличения продолжительности жизни человека и в связи со стремлением к улучшению ее качества, а также высокого уровня оказания медицинской помощи пожилым людям [1]. Учеными установлено, что у лиц старшей возрастной группы (пожилого и старческого возраста) одним из ведущих факторов травматизации и снижения качества жизни является нарушение координации [2,3]. Именно поэтому особого внимания заслуживает исследование у пожилых лиц особенностей строения мозжечка, обладающего огромным функционалом и обеспечивающего координацию тела в пространстве при выполнении локомоторных действий. Кроме всего прочего, необходимо заметить, что в условиях персонифицированной медицины все новые требования к уровню детальных знаний о параметрах возрастных анатомических особенностей обследуемого предъявляет использование современных методов диагностики заболеваний, в том числе и магнитно-резонансной томографии [4,5].

В научной литературе имеются сведения об изменениях головного указателя и анатомических особенностях отделов головного мозга, включая мозжечок, при различных патологиях и в возрастном аспекте. Однако выявление корреляционных связей поперечного размера мозжечка и головного указателя у лиц в молодом и старческом возрасте не проводилось [5-9].

Наш выбор именно поперечного размера мозжечка обусловлен тем, что возрастные изменения его линейных параметров касаются прежде всего поперечного размера. Несущественная возрастная динамика параметров просматривается при определении продольных размеров полушарий мозжечка. Вертикальный размер мозжечка с возрастом практически не изменяется [10].

Цель исследования: выявить наличие корреляционной связи между возрастной динамикой поперечного размера мозжечка и значением головного указателя у мезоцефалов по данным магнитно-резонансной томографии.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов магнитно-резонансно-томографического исследования 95 обследуемых (52 мужчин и 43 женщин), проходивших обследование в отделении лучевой диагностики городской клинической больницы №4 (Пермь). Выборку исследования составили обследуемые с черепами средней формы, величиной головного указателя от 75,0 до 79,9 — мезоцефалы. Обследуемых разделили на две группы согласно их возрасту. Первую группу составили 56 человек молодого возраста (25-29 лет), вторую — 39 человек старческого возраста (78-83 лет). На проведение исследования получено разрешение этического комитета Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера (№10 от 22.11.2017 г.). Критерии включения пациентов в исследование: молодой/старческий возраст обследуемого;

отсутствие в анамнезе заболеваний и травм органов центральной и периферической нервной системы, а также алкогольной и наркотической зависимости; краниотип — мезокраны; отсутствие признаков патологии мозга, выявляемых при исследовании. Все пациенты дали согласие на выполнение магнитно-резонансно-томографического исследования, проводимого только по показаниям.

Магнитно-резонансно-томографическое исследование выполняли на аппарате 1,5T Brivo 335 (General Electric — GE Healthcare, США). Краниометрию проводили по крайним выступающим точкам на аксиальном срезе в режиме реконструкции 3D. Головной указатель рассчитывали по формуле $ГП=ИШЧ/ИДЧ \times 100$, где ИШЧ — индекс ширины черепа, ИДЧ — индекс длины черепа. Сканирование осуществляли нативно с толщиной среза 5 мм, с последующим выполнением постпроцессорных реконструкций в режиме T2, используя фильтры резкости.

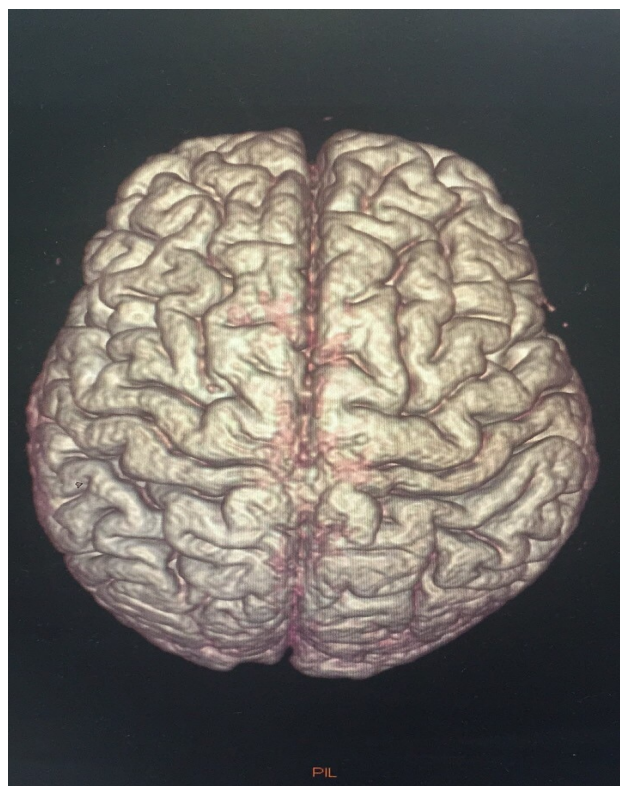


Рис.1. МР-томограмма головного мозга в аксиальной проекции пациента М., 78 лет

Морфометрическое исследование мозжечка включало определение его поперечного размера — расстояния от наиболее его удаленных точек, лежащих на поверхности верхних полушарных долек, в аксиальной плоскости. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы программного обеспечения STATISTICA V.6.0. Результаты представили в виде значений средней арифметической величины (M), относительной ошибки (m), максимального и минимального значений, вариационного коэффициента, медианы. Достоверность различий средних значений оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента.

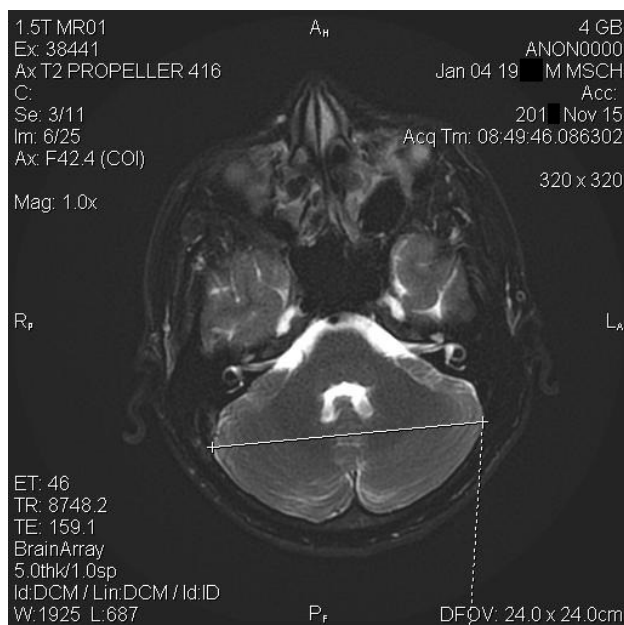


Рис.2. Измерение поперечного размера мозжечка

Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез считали равный 0,05, при этом определяли доверительный интервал, $p < 0,01$, свидетельствующий о различиях между относительными частотами значений признака.

Результаты исследования и обсуждение

Индекс ширины черепа у мужчин молодого возраста составляет $62,55 \pm 0,37$, к старческому возрасту данный показатель статистически значимо уменьшается до $51,48 \pm 0,12$ ($t = 28,46$, $p < 0,01$). У женщин индекс ширины черепа составляет $58,47 \pm 0,27$; к старческому возрасту так же, как и у мужчин, отмечается статистически значимое уменьшение этого параметра до $50,85 \pm 0,21$ ($t = 22,28$, $p < 0,01$).

Изучение половых особенностей относительно индекса ширины черепа показало статистически достоверное преобладание его параметра у мужчин в сравнении с женщинами в молодом возрасте ($p < 0,01$).

В старческом возрасте статистически достоверных половых различий по данному признаку нами не установлено, однако сохраняется тенденция к превалированию показателя индекса ширины черепа у мужчин в сравнении с женщинами ($p > 0,05$) (табл.1).

Схожая картина нами установлена относительно индекса длины черепа. В молодом возрасте показатель индекса равен $80,07 \pm 0,06$ у мужчин и $77,63 \pm 0,11$ — у женщин. К старческому возрасту значение индекса длины у мужчин уменьшается до $71,23 \pm 0,10$, у женщин — до $69,95 \pm 0,13$. Отмечается статистически значимое уменьшение параметров этого показателя к старческому возрасту как у мужчин ($t = 84,38$, $p < 0,01$), так и у женщин ($t = 45,10$, $p < 0,01$).

С учетом половой принадлежности обследуемых установлено статистически достоверное преобладание параметра индекса длины черепа у мужчин в молодом возрасте ($p < 0,01$), и отмечается лишь тенденция к преобладанию данного показателя у мужчин в старческом возрасте в сравнении с женщинами ($p > 0,05$) (табл.2).

Нами рассчитан головной указатель, который в молодом возрасте у мужчин-мезоцефалов равен $77,05 \pm 0,09$, у женщин-мезоцефалов — $75,31 \pm 0,11$. В старческом возрасте отмечается статистически значимое уменьшение его значения у мужчин до $73,30 \pm 0,11$ ($t = 26,38$, $p < 0,01$), у женщин — до $72,69 \pm 0,13$ ($t = 15,39$, $p < 0,01$).

Поперечный размер мозжечка в данной выборке обследуемых мужчин молодого возраста составляет $112,50 \pm 0,36$ мм. К старческому возрасту этот параметр уменьшается до $102,25 \pm 0,36$ мм ($t = 20,13$, $p < 0,01$).

У женщин молодого возраста поперечный размер мозжечка достигает $110,45 \pm 0,48$ мм, а затем уменьшается к старческому возрасту до $100,06 \pm 0,58$ мм ($t = 13,80$, $p < 0,01$).

Следует заметить, что как в молодом, так и в старческом возрасте нами выявлено статистически достоверное преобладание поперечного размера мозжечка у мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,01$) (табл.3).

Таблица 1

Средние, максимальные и минимальные показатели индекса ширины черепа у обследуемых лиц, установленные в двух изучаемых возрастных периодах ($n = 95$)

Возрастной период	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Молодой возраст ($n = 56$)	м	$62,55 \pm 0,37$	64,08	61,94	1,76	0,05	61,31
	ж	$58,47 \pm 0,27$	58,01	57,25	1,22	0,01	59,23
Старческий возраст ($n = 39$)	м	$51,48 \pm 0,12$	51,91	49,37	0,43	0,00	50,91
	ж	$50,85 \pm 0,21$	51,87	48,31	0,47	0,01	49,32

Таблица 2

Средние, максимальные и минимальные показатели индекса длины черепа у обследуемых лиц, установленные в двух изучаемых возрастных периодах ($n = 95$)

Возрастной период	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Молодой возраст ($n = 56$)	м	$80,07 \pm 0,06$	80,37	79,70	0,28	0,00	80,23
	ж	$77,63 \pm 0,11$	79,37	77,08	0,50	0,00	77,87
Старческий возраст ($n = 39$)	м	$70,23 \pm 0,10$	71,63	70,18	0,44	0,00	71,17
	ж	$69,95 \pm 0,13$	70,39	68,48	0,59	0,01	68,89

Таблица 3

Средние, максимальные и минимальные показатели поперечного размера мозжечка у обследуемых лиц, установленные в двух изучаемых возрастных периодах ($n = 95$), мм

Возрастной период	Пол	$M \pm m$	Max	Min	σ	Cv	Me
Молодой возраст ($n = 56$)	м	112,50±0,36	119,00	115,00	1,67	0,02	111,40
	ж	110,45±0,48	118,00	111,00	2,26	0,05	110,30
Старческий возраст ($n = 39$)	м	102,25±0,36	106,00	101,00	1,63	0,03	102,40
	ж	100,06±0,58	102,00	96,00	2,59	0,07	99,60

Таким образом, при использовании метода магнитно-резонансной томографии у лиц-мезоцефалов обоего пола установлена прямая высокая корреляционная зависимость возрастной динамики поперечного размера мозжечка от головного указателя ($r = 0,988$).

Ученые отмечают, что каждый анатомический отдел головного мозга имеет стабильную пропорцию по отношению друг к другу, а топографическое расположение этих отделов в постнатальном онтогенезе человека стабильно. При этом мозг не только сохраняет свою симметрию, но и выдерживает свои пропорции по отношению к черепу на протяжении жизни [11]. Результаты нашего исследования перекликаются с этими выводами, подтверждая то, что с течением времени ткани мозжечка и череп уменьшаются в размерах в связи с возрастными иволютивными процессами. Применяя эти стабильные пропорции, соотношения и полученные аналогии к рентгенологическим (магнитно-резонансным) изображениям, нейрохирурги смогут лучше и безопаснее планировать вмешательства или другие целенаправленные нейрохирургические процедуры с учетом возраста пациента.

Выводы

Оценка головного указателя у обследуемых молодого возраста выявила статистически достоверное преобладание показателей индексов ширины и длины у мужчин в сравнении с женщинами ($p < 0,01$). В старческом возрасте статистически достоверных половых различий значений данных индексов не установлено, при этом сохраняется тенденция к превалированию показателей индексов у мужчин ($p > 0,05$).

У мужчин как молодого, так и старческого возраста наблюдается статистически значимое преобладание поперечного размера мозжечка в сравнении с женщинами ($p < 0,01$).

Отмечается прямая, высокая корреляция между показателями головного указателя и поперечного размера мозжечка у лиц обоего пола ($r = 0,988$). Зависимость признаков статистически значима ($p < 0,01$).

Полученные данные могут служить теоретической основой при выполнении магнитно-резонансно-томографических исследований головного мозга и планировании нейрохирургических вмешательств.

1. Иржанова А.А., Супрун Н.Г. Проблемы социальной адаптации пожилых людей в посттрудовой период // Гуманитарные научные исследования. 2015. Т.12. №52. С.219-222.
2. Gazibara T., Kurtagic I., Kistic-Tepavcevic D. et al. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years

of age // Psychogeriatrics. 2017. V.17. №4. P. 215-223. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyg.12217>

3. Guell X., Schmahmann J.D. et al. Functional gradients of the cerebellum // eLife. 2018. Article number: 7:e36652. Published online. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.36652>
4. Араблинский А.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике острых заболеваний головного мозга // Медицинский алфавит. 2010. Т.2. №19. С. 21-24.
5. Бирюков А.Н., Медведева Ю.И., Хазов П.Д. Возрастно-половые аспекты МРТ-каллозометрии // Вестник Санкт-Петербургской мед. академии последилового образования. 2011. Т.3, №4. С.59-63.
6. Соловьёв С.В. Размеры мозжечка человека по данным МР-томографии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2006. №1. С.19-22.
7. Perez I., Chavez A.K., Ponce D. Applicability of the Ricketts' posteroanterior cephalometry for sex determination using logistic regression analysis in Hispano American Peruvians // J Forensic Dent Sci. 2016. V.8. №2. P.111. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-1475.186371>
8. Pepin J.L., Ferretti G., Veale D. et al. Somnoffluoroscopy, computed tomography, and cephalometry in the assessment of the airway in obstructive sleep apnoea // Thorax. 1992. V.47. №3. P.150-156. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.47.3.150>
9. Suseok Oh, Ci-Young Kim, Jongrak Hong. A comparative study between data obtained from conventional lateral cephalometry and reconstructed three-dimensional computed tomography images // J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2014. Vol.40. №3. P.123-129. DOI: <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.3.123>
10. Соловьёв С.В. Масса и линейные размеры мозжечка человека // Морфология. 2005. Т.127. №2. С.36-38.
11. Apurba Patra, Rajan Kumar Singla, Priti Chaudhary, Vishal Malhotra. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum Using Cadaveric Brain: An Anatomical Study // Asian J Neurosurg. 2020. V.15. №2. P. 322-327. DOI: https://doi.org/10.4103/ajns.AJNS_328_19

References

1. Irzhanova A.A. Suprun N.G. Problemy sotsial'noy adaptatsii pozilykh lyudey v posttrudovoy period [The problem of social adaptation of elderly retirees]. Humanitarian research, 2015, vol.12, no.52, pp. 219-222.
2. Gazibara T., Kurtagic I., Kistic-Tepavcevic D. et al. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. Psychogeriatrics, vol.17, no.4, pp.215-223. DOI: 10.1111/psyg.12217
3. Guell X., Schmahmann J., Gabrieli J. et al. Functional gradients of the cerebellum. eLife, 2018, p.7:e36652. DOI: 10.7554/eLife.36652
4. Arablinskiy A.V. Komp'yuternaya i magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike ostrykh zabolevaniy golovnogogo mozga [Computer and magnetic resonance imaging in the diagnosis of acute brain diseases]. Meditsinskiy alfavit, 2010, vol. 2, no.19. pp. 21-24.
5. Biryukov A.N., Medvedeva Yu.I., Khazov P.D. Vozrastno-polovye aspekty MRT-kallosometrii [Age and gender aspects of MRI-callosometry]. Bulletin of the St. Petersburg medical academy of postgraduate education, 2011, v.3, no.4, p.56-63.
6. Solov'ev S.V. Razmery mozzhechka cheloveka po dannym MR-tomografii [Human cerebellar dimensions as evidenced by magnetic resonance imaging]. Vestnik rentgenologii i radiologii, 2006, no.1, pp.19-22.

7. Perez I., Chavez A., Ponce D. Applicability of the Ricketts' posteroanterior cephalometry for sex determination using logistic regression analysis in Hispano American Peruvians. *J Forensic Dent Sci.*, 2016, vol.8, no.2, pp.111. DOI: 10.4103/0975-1475.186371
8. Pepin J.L., Ferretti G., Veale D. et al. Somnofluoroscopy, computed tomography, and cephalometry in the assessment of the airway in obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 1992, vol.47, no.3, pp.150-156. DOI: 10.1136/thx.47.3.150
9. Suseok Oh, Ci-Young K., Jongrak H. A comparative study between data obtained from conventional lateral cephalometry and reconstructed three-dimensional computed tomography images. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2014, vol.40, no.3, pp.123-129. DOI: 10.5125/jkaoms.2014.40.3.123
10. Solov'ev S.V. Massa i lineynye razmery mozghechka cheloveka [Mass and linear dimensions of the human cerebellum]. *Morphology*, 2005, vol.127, no.2, pp.36-38.
11. Apurba P., Rajan Kumar Singla, Priti Ch. et al. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum Using Cadaveric Brain: An Anatomical Study. *Asian J. Neurosurg.* 2020, vol.15, no.2, pp.322-327. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_328_19

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОТОВНОСТИ К РИСКУ И АЭРОБНОЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ СПОРТСМЕНОВ С УЧЕТОМ ИХ ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ**Р.Я.Власенко, А.Д.Балашова****COMPARATIVE ANALYSIS OF THE READINESS FOR RISK AND AEROBIC PERFORMANCE AMONG MALE AND FEMALE ATHLETES****R.Ya.Vlasenko, A.D.Balashova***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, romex@mail.ru*

Проведен сравнительный анализ готовности профессиональных спортсменов к риску и уровня их аэробной производительности. В работе учитывались гендерные особенности спортсменов. Получены оригинальные данные и описаны особенности модуляций спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов с различной готовностью к риску обоего пола до и после выполнения стандартной нагрузочной функциональной пробы. В эксперименте приняли участие спортсмены-добровольцы высокой квалификации. Все спортсмены продемонстрировали высокий уровень общей физической работоспособности, определяемый по величине максимального потребления кислорода. Практическая значимость результатов настоящего исследования заключается в применении полученных данных в рамках методик спортивного отбора, профессиональной ориентации спортсменов на различных этапах подготовки, а также при оценке функционального состояния субъекта с целью профилактики патологических состояний перенапряжения и перетренированности. Помимо этого, результаты работы имеют также и фундаментальное значение: показано, что параметры объективного результата деятельности (показатели вариабельности сердечного ритма, максимальное потребление кислорода, максимальная мощность работы) неоднозначно коррелировали с личностной диспозицией — готовностью к риску у спортсменов обоих полов.

Ключевые слова: *готовность к риску, аэробная производительность, вариабельность сердечного ритма, максимальное потребление кислорода*

Для цитирования: *Власенко Р.Я., Балашова А.Д. Сравнительный анализ готовности к риску и аэробной производительности спортсменов с учетом их гендерных особенностей // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.11-16. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).11-16](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).11-16)*

The article provides a comparative analysis of the readiness for risk and the level of aerobic performance among professional athletes. The research considered the gender characteristics of athletes. Original data were obtained. The features of heart rate variability before and after performing the standard exercise functional test among athletes of both sexes with different readiness to risk were described. Highly qualified volunteer athletes took part in the experiment. All athletes shown a high level of general physical performance and the amount of oxygen consumption. The practical significance of research is the using in sports selection, orientation of athletes at various stages of training, as well as in the assessment of the functional state in order to prevent overtraining. In addition, the results of the research also have fundamental importance: among athletes of both sexes it was shown that the objective results (indicators of heart rate variability, maximum oxygen consumption, maximum work power) were ambiguously correlated with such a personal disposition as readiness for risk.

Keywords: *readiness for risk, aerobic performance, heart rate variability, maximum oxygen consumption*

For citation: *Vlasenko R.Ya., Balashova A.D. Comparative analysis of the readiness for risk and aerobic performance among male and female athletes // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.11-16. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).11-16](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).11-16)*

Одной из центральных проблем современной психофизиологии и других направлений исследования целенаправленного поведения человека является изучение взаимных отношений между психологическим и физиологическим [1,2]. Когнитивные функции человека, его личностные особенности характера, мотивационно-эмоциональное состояние, воля и т. д., безусловно, имеют эмоциональное, моторное и вегетативное сопровождение, сочетаются с модуляцией или даже нарушениями гомеостаза [2-4]. Эти процессы, по-видимому, дискретны и протекают как бы в параллельных шкалах времени [2]. Поиск закономерностей между физиологическими механизмами и мо-

тивационно-эмоциональным состоянием субъекта возможен, если исследователь рассматривает функциональные (вегетативные, гомеостатические, метаболические) изменения в качестве компонентов целенаправленных поведенческих актов [4].

На наш взгляд, спортивная модель удобна для подобного исследования по целому ряду причин. Во-первых, связь когнитивного (мотивационно-эмоционального) состояния и вегетативных его проявлений напрямую будет оказывать влияние на результативность текущей деятельности. Во-вторых, возникает возможность объективной оценки вегетативного сопровождения, изменения в котором на-

много сильнее в период предстартовых состояний, нежели в процессе физической нагрузки [4]. В-третьих, актуальным является также изучение фундаментального вопроса физиологии, сформулированного академиком И.П.Павловым как так называемый «проклятый вопрос». Речь идет о проблеме внутреннего торможения, в свое время блистательно решаемой экспериментально научной школой академика П.К.Анохина [1]. В нашей лабораторной модели эксперимента также можно говорить о целом ряде условий, которые предлагается выполнить испытуемым в его процессе. Одновременно регистрировали целый ряд параметров variability сердечного ритма (BCP). В предыдущих работах [3] нами было показано, что различные стратегии поведения испытуемых в эксперименте сопровождались специфическими паттернами вегетативного обеспечения их деятельности. У испытуемых со средним уровнем физической активности наблюдалась симпатизация кардиоритма, снижение активности дыхательного и увеличение активности сосудодвигательного центра. Разрешение когнитивной задачи у них сопровождалось высокой степенью напряжения регуляторных систем. В ситуации мотивационно-эмоционального конфликта у лиц с высоким уровнем физической активности сохранялось преобладание автономного контура регуляции ритма сердца [3]. Таким образом, конфликт-индуцированный новый мотивогенез не просто возможен, а, по-видимому, представляет из себя естественный адаптивный механизм. Конфликт проявляется как самостоятельная детерминанта новой активности [5] и имеет все присущие доминирующей мотивации свойства. И.М.Сеченов в своем фундаментальном труде «Рефлексы головного мозга» выделил две формы субъективного самосознания: эмоциональную и познавательную [6]. Первая форма является чувственной, напрямую связанной с первой сигнальной системой, вторая — аналитическая, позволяющая действовать прагматически, эти формы могут сочетаться в различных (конфликтных) ситуациях. Одновременно любой психический акт сопровождается двигательной активностью [6], как своеобразной аддиктивной формой поведения [7]. Спортивная деятельность, безусловно, является одной из таких форм активности [3,7,8].

Мотивации аддиктивных форм поведения возникают как средство самоконтроля и защиты в обход ранее сложившихся способов достижения трудных целей. Субъект часто использует стереотипные действия, когда процесс формирования и реализации исходной мотивации уже завершен, а возникновение на ее месте новых побуждений происходит аналогично формированию «укороченных» мотиваций [7]. Рискованное поведение, в том числе и в спорте, можно вполне отнести к подобным видам активности. Готовность к риску можно рассматривать как дополнительный компонент новой доминирующей мотивации, который включается на различных уровнях иерархической организации его целенаправленной активности [8-10]. Только после момента осознания субъектом риска инициируется формирование доми-

нирующей мотивации, при этом вероятность достижения конкретной цели максимально возрастает [8,11]. Можно также утверждать [7], что становление и дальнейшая стабилизация такого аддиктивного поведения в качестве самостоятельной формы активности имеют адаптивное значение.

Исходя из вышеизложенного, можно сформулировать цель настоящего экспериментального исследования: проведение сравнительного анализа готовности к риску и аэробной производительности спортсменов юношей и девушек.

Методика

Обследовано 40 профессиональных спортсменов-добровольцев мужского и женского пола высокой квалификации, профессионально занимающихся стандартными и ситуационными видами спорта. В зависимости от вида спорта все испытуемые были разделены на две группы: 1 группа — спортсмены, занимающиеся стандартными видами спорта ($n = 20$); 2 группа — спортсмены, занимающиеся ситуационными видами спорта ($n = 20$). Каждую группу разделили еще на две в зависимости от пола. В обеих группах оказалось по 13 испытуемых мужского пола и по 7 — женского.

Средний возраст испытуемых составил $19,5 \pm 1,7$ лет. Эксперименты проводились в лабораторных условиях и полностью соответствовали этическим требованиям Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации. Квалификация спортсменов — мастера и кандидаты в мастера спорта, что предполагало исходно высокий уровень их общей физической работоспособности.

Степень готовности к риску как специфическую мотивационную личностную характеристику спортсменов определяли по методике Шуберта [12].

Регистрация параметров variability сердечного ритма (BCP) с последующим анализом осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «Валента» (Санкт-Петербург). Запись кардиоритмограммы (400 кардиоинтервалов) проводилась в покое, лежа на кушетке до и после выполнения дозированной физической нагрузки (стандартный тест PWC₁₇₀).

Тест PWC₁₇₀ (Physical Working Capacity) рекомендован Всемирной организацией здравоохранения в 1986 г. для оценки общей физической работоспособности. Данный тест предполагает нагрузку субмаксимальной мощности и подходит для спортсменов любых возрастов. Для этого испытуемому предлагается выполнить на велоэргометре две нагрузки (по 5 минут) различной мощности с трехминутным перерывом между ними. Первую нагрузку рассчитывали в зависимости от возраста и массы тела испытуемого. Оптимальная мощность второй нагрузки подбиралась на основании данных о ЧСС во время первой нагрузки (по Карпману Л.В., 1988). Продолжительность обеих нагрузок составляла 5 мин. Вся процедура исследования занимала около 13 мин.

Из показателей BCP учитывали: общий спектр (TP), а также высокочастотный (HF), низкочастотный (LF) и очень низкочастотный (VLF) компоненты в относительных величинах, индекс напряжения (SI). О

результативности выполнения нагрузочного теста спортсменами судили по величинам максимального потребления кислорода (МПК) и максимальной мощности — ключевых показателей аэробной производительности.

Полученные экспериментальные данные были статистически обработаны с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде Me (25; 75). Для оценки достоверности изменений показателей относительно состояния покоя использовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона, а для анализа различий между группами — непараметрический U-критерий Манна—Уитни для несвязанных выборок. Анализ взаимосвязей между различными показателями произведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень аэробной производительности испытуемых и суммарный объем выполненной работы в стандартном нагрузочном тесте находились в пределах, характерных для профессиональных спортсменов. Полученные значения МПК и максимальной мощности среди юных спортсменов обеих групп представлены в табл.1. Показано, что величина МПК была статистически значимо меньше среди девушек 1-й группы, чем среди юношей. Были также выявлены и различия в зависимости от вида спорта. Спортсмены, занимающиеся ситуационными видами спорта, имели достоверно меньшие показатели аэробной производительности по сравнению с 1-й группой: юноши — величину МПК, а девушки — максимальной мощности. Выявленные различия, вероятно, свя-

заны со спецификой нагрузочного теста, который является более привычным по характеру выполняемой работы для спортсменов 1-й группы, нежели 2-й.

Динамика показателей ВСР до и после нагрузочной пробы у спортсменов, занимающихся стандартными видами спорта, представлена в табл.2.

В состоянии покоя у спортсменов обоих полов выявлено высокое значение общего волнового спектра (ТР), среди юношей изменения данного показателя оказались в статистически значимых пределах. При этом наблюдалось относительное преобладание HF-компонента волнового спектра ВСР, что отражает высокие энергетические и резервные возможности организма при выполнении субмаксимальной физической нагрузки. После выполнения теста PWC₁₇₀ у спортсменов наблюдали снижение общей мощности спектра ВСР. Была выявлена тенденция к осуществлению данных изменений за счет уменьшения относительного вклада HF- и LF-компонентов спектра.

Исходный уровень индекса напряжения (SI), отражающий степень централизации управления сердечным ритмом у испытуемых данной группы был низким. Однако после выполнения нагрузки данный показатель достоверно возрастал примерно в 7-8 раз, что характеризует выполненную физическую работу как значительную. При этом у девушек величина SI после нагрузки была значительно выше, чем у юношей, что характеризует более выраженное напряжение регуляторных систем в ответ на физическую нагрузку [13].

В табл.3 представлены изменения параметров variability кардиоритма спортсменов до и после нагрузочной пробы у спортсменов, занимающихся ситуационными видами спорта.

Таблица 1

Показатели аэробной производительности юных спортсменов

Показатель	Стандартные		Ситуационные	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
МПК, л/мин	4,2 (4,1;4,4)	3 (2,8; 5,5) * <i>p</i> = 0,004	3,6 (3,2;3,6) # <i>p</i> = 0,0002	3 (2,9;3,9)
Макс. мощность, Вт/кг	2,5 (2,2; 2,7)	3,2 (2,8; 3,6)	2,4 (2,3;2,6)	2,5 (1,9;2,9) # <i>p</i> = 0,015

* — различия между показателями юношей и девушек в пределах одной группы («стандартные»);

— различия между 2 группами («стандартные» и «ситуационные»).

Таблица 2

Показатели ВСР до и после нагрузочной пробы у спортсменов, занимающихся стандартными видами спорта

Показатель	Юноши		Девушки	
	До	После	До	После
ТР, мс ²	3968 (1502;6296)	749 (399;1327) * <i>p</i> = 0,001	3906 (2717;6202)	353 (210;480)
HF, %	45 (25;56)	31 (16;52)	39 (36;52)	26 (17;35)
LF, %	44 (21;50)	31 (16;52)	39 (22;60)	26 (17;35)
VLF, %	20 (14;23)	16 (10;21)	16 (1;25)	22 (15;25)
SI, усл.ед.	29 (16;75)	210 (98;277) * <i>p</i> = 0,001	45 (24;108)	385 (287;569) * <i>p</i> = 0,02 # <i>p</i> = 0,04

* — различия в пределах одной группы (до и после нагрузки);

— различия между 2 группами (юноши и девушки).

Таблица 3

Показатели ВСП до и после нагрузочной пробы у спортсменов, занимающихся ситуационными видами спорта

Показатель	Юноши		Девушки	
	До	После	До	После
TP, мс ²	2306 (1161;5064)	166 (111;455) * $p = 0,001$	2715 (1522;3053)	144 (94;568) * $p = 0,02$
HF, %	44 (38;48)	34 (18;42)	36 (23;52)	21 (18;39)
LF, %	38 (36;44)	34 (18;42)	56 (25;65)	21 (18;39)
VLF, %	17 (12;20)	12 (8;26)	15 (7;23)	21 (12;29)
SI, усл.ед.	38 (35;101)	375 (229;627) * $p = 0,001$	41 (19;83)	546,5 (366; 634) * $p = 0,03$

* — различия в пределах одной группы (до и после нагрузки)

— различия между 2 группами (юноши и девушки)

В данной группе испытуемых общая тенденция изменений параметров ВСП оказалась сходной с предыдущей. Тем не менее, спектральные характеристики сердечного ритма у девушек, занимающихся ситуационными видами спорта, отличались: так, у них отмечалась склонность к преобладанию LF-компонента в исходном спектре, который рассматривается как стресс-реализующий компонент, что согласуется с данными литературы [14]. Однако выраженных различий по величине SI после нагрузки у юношей и девушек данной группы не наблюдалось, как это было описано выше для спортсменов 1-й группы.

Анализ несвязанных выборок показал следующие различия между группами спортсменов, занимающимися разными видами спорта. У юношей, занимающихся стандартными видами спорта, TP после нагрузки достоверно выше, чем у занимающихся видами спорта с нестандартными движениями ($p = 0,006$), а ИН (SI) после нагрузки — наоборот, ниже ($p = 0,02$). Среди девушек значимых различий между двумя группами выявлено не было.

Методом корреляционного анализа было установлено наличие взаимосвязей между готовностью субъекта к риску, показателями ВСП и аэробной производительности (максимальной мощности). Наиболее значимые из них приведены в табл.4. Полученные значения коэффициента корреляции говорят об умеренных ($\pm 0,5-0,7$) и сильных ($\pm 0,7-1,0$) связях между показателями.

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи между готовностью к риску, показателями ВСП и максимальной мощности

Показатели	Коэффициент корреляции
Готовность к риску — TP _{после нагрузки}	-0,9
Готовность к риску — SI _{после нагрузки}	0,55
Готовность к риску — Максимальная мощность	-0,68
SI _{после нагрузки} — TP _{до нагрузки}	-0,57
SI _{после нагрузки} — TP _{после нагрузки}	-0,9
TP _{до нагрузки} — Максимальная мощность	0,58
TP _{до нагрузки} — TP _{после нагрузки}	0,61

Была выявлена обратная взаимосвязь между готовностью к риску и максимальной мощностью. Кроме того, показатель готовности к риску опосредованно коррелировал с данной величиной через прямую связь с показателем SI_{после нагрузки} и обратную — со значением TP_{после нагрузки}. Последние, в свою очередь, также имели противоположные по знакам взаимосвязи с величиной TP_{до нагрузки} — показателем, высокие значения которого сопровождалось и более высоким уровнем максимальной мощности. Таким образом, практически в обратной линейной зависимости (коэффициент корреляции -0,9) оказались следующие показатели: SI_{после нагрузки} и TP_{до нагрузки}, а также готовность к риску и максимальная мощность.

С помощью полученных данных попробуем проанализировать, имеется ли взаимосвязь наивысших показателей аэробной производительности среди спортсменов 1-й группы. Разделив всех испытуемых на две группы: «осторожные» (менее 10 баллов в тесте Шуберта) и «рисковые» (более 10 баллов), мы получили следующие числа, представленные в табл.5.

Таблица 5

Абсолютное количество испытуемых с различной степенью готовности к риску

Группа	Стандартные		Ситуационные	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
Рисковые	5	1	9	3
Осторожные	8	6	4	4

Можно заметить, что в группе спортсменов, занимающихся ситуационными видами спорта большинство (12 из 20 человек) имели высокую готовность к риску, в то время как спортсмены 1-й группы по большей части оказались «осторожными» (14 человек из 20). Абсолютное число девушек, склонных к риску, оказалось крайне мало — всего четверо в обеих группах. Таким образом, испытуемые из группы «стандартных» оказались менее «рисковыми» и показали лучшие результаты общей выносливости, что согласуется с полученными данными корреляционного анализа.

Заключение

В работе показано, что аэробная производительность по величине МПК у юных спортсменов, занимающихся ситуационными видами спорта, достоверно ниже, чем у юношей, выполняющих стандартную работу. Среди данной группы испытуемых практически все добровольцы имели высокую готовность к риску. Одновременно спортсмены, тренирующиеся преимущественно в режиме циклической работы, показали максимально высокие резервы аэробной производительности: юноши — по величине МПК, а девушки — по уровню максимальной мощности. При этом резервы общей физической работоспособности по МПК выше у юношей, чем у девушек.

Высокая готовность к риску спортсменов 2-й группы, вероятно, связана с тем, что они вынуждены принимать решение в условиях дефицита времени и информации, а также постоянно меняющейся спортивной ситуации. По П.В.Симонову любая целенаправленная деятельность (ее эффективность) связана не только с качественными параметрами результата поведения, но и с самой вероятностью его достижения. Возникновение эмоции отрицательного характера обусловлено дефицитом прагматической информации по сравнению с информацией, необходимой для удовлетворения существующей потребности [8,15,16]. Согласно взглядам К.В.Судакова [17], для конфликт-индуцирующих отрицательных эмоций характерно их длительное последствие, сопровождающееся дезинтеграционными процессами в головном мозге. Вегетативное обеспечение спортивной деятельности индивида в условиях меняющейся конфликтной ситуации осуществляется различными уровнями ЦНС.

Централизация регуляции кардиоритма спортсменов после выполнения стандартного нагрузочного теста носила достоверный характер у девушек по отношению к юношам (по величине SI).

Таким образом, можно говорить о том, что наилучшими резервами аэробной производительности обладают спортсмены-юноши с невысокой готовностью к риску, занимающиеся стандартными видами спорта, при этом обладающие наибольшей вариабельностью ритма сердца в покое и меньшей симпатизацией во время восстановления.

1. Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М.: Медгиз, 1958. 472 с.
2. Котов А.В. Мотивационно-эмоциональный конфликт в структуре поведенческого акта // Психологический журнал. 1999. Т.20. №6. С.62-71.
3. Власенко Р.Я., Киртадзе М.Д., Котов А. В. Динамика показателей кардиоритма в состоянии когнитивного диссонанса у лиц с различным уровнем двигательной активности // Вестник НовГУ. Сер.: Мед. науки. 2017. №3 (101). С.120-124.
4. Вайнштейн И. И., Симонов П. В. Эмоциогенные структуры мозга и сердце. М.: Наука, 1979. 93 с.
5. Котов А.В. Мотивация и конфликт в механизмах инициации поведенческого акта // Вестник НовГУ. Сер.: Мед. науки. 2005. №32. С.99-102.
6. Сеченов И.М. Рефлексы головного мозга. М.: Изд. Академии наук СССР. 1942. 152 с.

7. Котов А.В. К природе двух форм аддитивного поведения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2010. Т.8. №1. С.13-24.
8. Альгин А.П. Риск и его роль в общественной жизни. М.: Мысль, 1989. 187 с.
9. Корнилова Т.В. Психология риска и принятия решений: учебное пособие для вузов. М.: Аспект Пресс, 2003. 286 с.
10. Власенко Р.Я., Лосева Т.Н. Риск как самостоятельный компонент системной организации целенаправленной деятельности субъекта // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. №2. С.144-151.
11. Иванов В.Д., Петренко Е.С. Проблемные аспекты обоснованного риска в спорте // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2018. Т.3. №3. С.119-122.
12. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика: методики и тесты. Самара: Бахрам-М, 2001. 672 с.
13. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. Т.24. С.69.
14. Кудря О. Н. Влияние физических нагрузок разной направленности на вариабельность ритма сердца у спортсменов // Бюллетень сибирской медицины. 2009. Т.8. №1. С.36-42. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-36-42>
15. Ильин Е.П. Психология риска. СПб.: Питер, 2012. 288 с.
16. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. М.: Наука, 1981. С.8.
17. Судаков К.В. Доминирующая мотивация. М.: Изд-во РАМН, 2004. 236 с.

References

1. Anokhin P.K. Vnutrennee tormozhenie kak problema fiziologii [Internal inhibition as a problem of physiology]. Moscow, MEDGIZ Publ. 1958. 472 p.
2. Kotov A.V. Motivacionno-emocional'nyj konflikt v strukture povedencheskogo akta [Motivational and emotional conflict in the structure of a behavioral act]. Psihologicheskij zhurnal, 1999, vol. 20, no.6, pp. 62-71.
3. Vlasenko R.Ya., Kirtadze M.D., Kotov A.V. Dinamika pokazatelej kardioritma v sostoyanii kognitivnogo dissonansa u lic s razlichnym urovnem dvigatel'noj aktivnosti [Dynamics of cardiac rhythm indices in a state of cognitive dissonance in persons with different levels of physical activity]. Vestnik NovSU, 2017, no. 3 (101), pp. 120-124.
4. Weinstein I.I., Simonov P.V. Emociogennye struktury mozga i serdce [Emociogenic structures of the brain and heart]. Moscow, Nauka Publ., 1979, 93 p.
5. Kotov A.V. Motivaciya i konflikt v mekhanizmah iniciacii povedencheskogo akta [Motivation and conflict in the mechanisms of initiation of a behavioral act]. Vestnik NovSU, 2005, no.32, pp.99-102.
6. Sechenov I.M. Refleksy golovnogogo mozga [Reflexes of the brain]. Moscow, Academy of Sciences of the USSR Publ., 1942, 152 p.
7. Kotov A.V. K prirode dvuh form addiktivnogo povedeniya [About the nature of two forms of addictive behavior]. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy, 2010, vol.8, no.1, pp. 13-24.
8. Al'gin A. P. Risk i ego rol' v obshhestvennoj zhizni [Risk and its role in public life]. Moscow, Mysl' Publ., 1989, 187 p.
9. Kornilova T.V. Psihologiya riska i prinyatiya reshenij: uchebnoe posobie dlya vuzov [Psychology of risk and decision-making: a textbook for universities]. Moscow, Aspect Press Publ., 2003, 286 p.
10. Vlasenko R.Ja., Loseva T.N. Risk kak samostojatel'nyj komponent sistemoj organizacii celenapravlennoj dejatel'nosti sub'ekta [Risk as system organization independent component of an individual purposeful activity]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald], 2014, no.2, pp. 144-151.
11. Ivanov V.D., Petrenko E.S. Problemnye aspekty obosnovannogo riska v sporte [Problematic aspects of reasonable risk in

- sports]. Fizicheskaya kul'tura. Dvigatel'naya rekreaciya [Physical culture. Motor recreation.], 2018, no.3.
12. Rajgorodskij D.Ja. Prakticheskaja psihodiagnostika: metodiki i testy [Practical Psychodiagnostics: Methods and Tests]. Moscow, Bahrah Publ., 2008, 668 p.
 13. Baevskii R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii) [The heart rate variability analysis under the usage of different electrocardiography systems (Methodical recommendations)]. Vestnik aritmologii, 2002, vol.24, p. 69.
 14. Kudrya O. N. Vliyanie fizicheskikh nagruzok raznoj napravlenosti na variabel'nost' ritma serdca u sportsmenov [The influence of the different direction physical tensions for heart rate variability of the sportsmen]. Byulleten' sibirskoj mediciny [Bulletin of siberian medicine], 2009, no.1, pp. 36-42.
 15. Il'in E.P. Psihologija riska [Psychology of risk]. Saint-Petersburg, Piter Publ., 2012. 288 p.
 16. Simonov P.V. Emotsional'nyi mozg [Emotional brain]. Moscow, "Nauka" Publ., 1981, p. 8.
 17. Sudakov K.V. Dominiruiushchaia motivatsiia [Dominating motivation]. Moscow, RAMs Publ., 2004. 236 p.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ. КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ, ГИСТОЛОГИЯ



УДК 616-092.19

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).17-20](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).17-20)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ СТРЕССА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ У ПОТОМСТВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С.М.Абдуллоев, С.А.Салехов*, М.К.Гулов, Д.С.Салехова**

PATHOGENETIC INFLUENCE OF STRESS DURING PREGNANCY ON THE DEVELOPMENT OF OBESITY IN OFFSPRING IN EXPERIMENT

S.M.Abdulloev, S.A.Salekhov*, M.K.Gulov, D.S.Salekhova**

*Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, saidxoja@gmail.com***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ssalekhov@mail.ru****Медицинский университет Караганды, Республика Казахстан*

В эксперименте на 40 крысах-самках линии Вистар было проведено исследование влияния острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности на развитие ожирения у потомства. Экспериментальные исследования осуществлялись в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ. Всего было выполнено 2 серии эксперимента. В I серии у 20 животных во время беременности моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса не проводили (нормативные показатели). Количество новорожденных — 134. Во II серии у 20 животных осуществляли моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности. Количество новорожденных — 123. Моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса у беременных и оценку его патогенетической роли в развитии АО проводили по разработанной нами методике. Установлено, что сразу после родов и через неделю после этого масса тела потомства была достоверно больше в I группе, где моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности не выполняли ($P < 0,05$). Следует отметить, что через 2 и 3 недели после родов при введении дополнительного прикорма отмечалось более быстрое увеличение массы тела потомства во II группе, где во время беременности проводили моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса. При этом показатели во II группе недостоверно превысили показатели в I ($P > 0,05$). Начиная с 4 недели показатели массы тела во II группе достоверно превысили результаты в I ($P < 0,05$). При этом различия между исследуемыми группами прогрессивно увеличивались. Через 10 недель после родов вес тела каждого из представителей потомства во II серии, где во время беременности проводили моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса, превысил показатели в I группе на $21,3 \pm 1,6\%$. Это свидетельствовало о развитии алиментарного ожирения во II серии. Целесообразно продолжить исследования в этом направлении.

Ключевые слова: алиментарное ожирение, пищевое поведение, экспериментальный стресс, беременность, ожирение у потомства

Для цитирования: Абдуллоев С.М., Салехов С.А., Гулов М.К., Салехова Д.С. Патогенетическое влияние стресса во время беременности на развитие ожирения у потомства в эксперименте // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.17-20. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).17-20](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).17-20)

In an experiment on 40 female rats of the "Wistar" line, a study was carried out of the effect of acute emotional-immobilization stress during pregnancy on the development of obesity in offspring. Experimental studies were carried out in accordance with the "Rules for conducting research using experimental animals" of the Ministry of Health of the Russian Federation. In total, 2 series of experiments were carried out. In series I, in 20 animals during pregnancy, modeling of acute emotional-immobilization stress was not performed (standard indicators). There were 134 newborns. In series II, 20 animals were modeled for acute emotional-immobilization stress during pregnancy. The number of newborns was 123. The modeling of acute emotional-immobilization stress in pregnant rats and the assessment of its pathogenetic role in the development of AO was carried out according to our methodology. It was found that immediately after giving birth and one week after that, the body weight of the offspring was significantly higher in group I, where modeling of acute emotional-immobilization stress during pregnancy was not carried out ($P < 0.05$). It should be noted that 2 and 3 weeks after delivery, with the introduction of additional complementary foods, a more rapid increase in the body weight of the offspring was noted in group II, where acute emotional-immobilization stress was simulated during pregnancy. At the same time, the indicators in group II did not significantly exceed the indicators in group I ($P > 0.05$). Starting from week 4, body mass indicators in group II significantly exceeded the results in group I ($P < 0.05$). At the same time, the differences between the study groups progressively increased. 10 weeks after giving birth, the body weight of each of the offspring in series II, where acute emotional-immobilization stress was simulated during pregnancy, exceeded those in group I by $21.3 \pm 1.6\%$. This indicated the development of alimentary obesity in series II. Further study is needed in this direction.

Keywords: alimentary obesity, eating behavior, experimental stress, pregnancy, obesity in offspring

For citation: Abdulloev S.M., Salekhov S.A., Gulov M.K., Salekhova D.S. Pathogenetic influence of stress during pregnancy on the development of obesity in offspring in experiment // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.17-20. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).17-20](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).17-20)

Прошло более 40 лет после публикации Дж.А.Брея (Bray G.A., 1979), в которой алиментарное ожирение (АО) было обозначено как одна из наиболее важных проблем общественного здравоохранения и смежных дисциплин во всем мире [1,2].

Более того, вне зависимости от географической локализации, гендерной и этнической принадлежности, возрастного ценза и социального статуса отмечается постоянно нарастающий темп роста АО, что послужило поводом рассматривать данную патологию как глобальную пандемию [3,4]. При этом прослеживается явная тенденция к омоложению АО [5,6], что позволяет отнести данную патологию к болезням образа жизни [7].

В то же время лишь в 5-7% случаев удается выявить причину ожирения, а остальные 93-95% относят к алиментарному (экзогенно-конституциональному) ожирению не выясненной этиологии [3]. Многочисленные предрасполагающие факторы, влияющие на развитие АО, иногда излишне детализированные и, казалось бы, противоречивые, при системном рассмотрении проблемы с позиции взаимодействия «организм — окружающая среда» находят свое логическое объяснение

Именно рассматривая эти многочисленные внешние факторы как воздействие окружающей (внешней) среды на организм человека, целесообразно оценивать их как эволюцию стрессоров, определяющих особенности изменения условий жизнедеятельности и адаптации к ним организма человека.

С этих позиций приоритетным становится воздействие стрессоров, адресованных непосредственно к центральной нервной системе (ЦНС), при отсутствии либо минимизации воздействий, несущих непосредственную угрозу жизни и здоровью. Иначе говоря, реакция на воздействие стрессоров смещается в сторону когнитивной и эмоциональной оценки восприятия ситуации как стрессовой [8,9].

Соответственно, будет происходить и трансформация базовой реакции на стресс «борьба-бегство» в сторону контролируемого и ограниченного социально приемлемыми нормами поведения, более характерного для «замирания» [10].

Особого внимания заслуживает то, что, с одной стороны, на фоне непрерывного роста потока информации и увеличения эмоционального напряжения резко возрастает количество и интенсивность стрессовых ситуаций, а с другой — параллельно растет запрос на увеличение обеспечения глюкозой и кислородом ЦНС для эффективности ее функционирования [8].

Следует отметить, что для реакции характерно изменение пищевого поведения в виде «заедания стресса», реже — отказа от пищи, а по сути «самопоедания», при котором используются внутренние ресурсы. При этом доминантное пищевое поведение «заедание стресса» создает предпосылки для потребления в большем количестве богатой углеводами пищи, что, в свою очередь, создает предпосылки для увеличения массы тела и развития АО [8].

Если рассматривать пищевое поведение как формирование условного рефлекса при воздействии

стрессоров, особого внимания заслуживает беременность, когда стрессовые воздействия приводят изменению функционального состояния будущей матери, а соответственно, опосредованно передаются плоду.

Имеются единичные сообщения, в которых рассматривается гипотеза о влиянии стресса во время беременности на формирование копинг-стратегий и пищевого поведения [11,12]. Другими словами, копинг-стратегии и пищевое поведение, которое может привести к развитию АО у потомства в будущем, формируются как условный рефлекс, как реакция при воздействии стимула-стресса.

В то же время исследования, подтверждающие эту гипотезу, не проводились, а поэтому перспективной представляется работа в этом направлении в условиях эксперимента.

Цель: изучить патогенетическое влияние острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности на развитие АО у потомства в эксперименте.

Материалы и методы

В эксперименте на 40 крысах-самках линии Вистар было проведено в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ исследование влияния острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности на развитие ожирения у потомства.

Всего было выполнено две серии эксперимента.

В I серии у 20 животных во время беременности моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса не осуществлялось (нормативные показатели). Количество новорожденных — 134.

Во II серии у 20 животных проводилось моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности. Количество новорожденных — 123.

Моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса у беременных и оценку его патогенетической роли в развитии АО выполняли по разработанной нами методике.

Способ исследования влияния осуществляется следующим образом: после наступления беременности в течение трех дней в каждом триместре моделируют острый эмоционально-иммобилизационный стресс. Сразу после родов, а затем с интервалом в 1-ю неделю производят регистрацию массы тела у потомства в течение 10 недель и сравнивают их с нормативными показателями и по динамике увеличения веса после моделирования острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности оценивают его влияние на развитие ожирения у потомства.

После регистрации массы тела потомства в заданные сроки строили вариационные ряды, рассчитывали среднюю арифметическую, ошибку средней арифметической и по формуле и таблице Стьюдента рассчитывали достоверность различий между группами.

Результаты исследования

После статистической обработки полученных данных проведен сравнительный анализ особенностей динамики массы тела у потомства в исследуемых сериях эксперимента (см. табл.).

Динамика массы тела в исследуемых сериях эксперимента после родов

Время исследования	I группа (без стресса)	II группа (при стрессе у беременных)
После родов	5,3±0,2	4,4±0,2*
1 неделя	14,8±0,2	13,1±0,3*
2 недели	26,6±1,3	27,8±1,2
3 недели	33,7±3,3	46,9±2,9
4 недели	42,6±3,2	62,4±3,6*
5 недель	58,8±3,7	88,9±4,8*
6 недель	74,2±5,1	112,3±5,6*
7 недель	93,7±6,4	136,3±7,3*
8 недель	117,5±6,8	157,9±8,2*
9 недель	138,3±7,4	176,8±8,9*
10 недель	157,1±8,7	199,3±10,2*

* — достоверность различий с показателями без стресса во время беременности

В таблице приведены данные о динамике веса потомства после родов в зависимости от моделирования острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности в эксперименте.

Было установлено, что сразу после родов и через неделю после этого масса тела потомства была достоверно больше в I группе, где моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности не проводили ($P < 0,05$).

Вероятно, такая динамика была связана с тем, что при питании материнским молоком отмечался его дефицит во II группе, где во время беременности проводили моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса. В свою очередь, это негативно сказалось и на лактации, как в количестве продуцируемого материнского молока, так и в содержании в нем гормонов стресса. При этом создавались условия для формирования связки «стресс — голод» и рефлекторного пищевого поведения «заедания стресса».

Следует отметить, что через 2 и 3 недели после родов при введении дополнительного прикорма отмечалось более быстрое увеличение массы тела потомства во II группе, где во время беременности проводили моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса. При этом показатели во II группе недостоверно превысили показатели в I ($P > 0,05$).

Более того, начиная с 4 недели показатели массы тела во II группе достоверно превысили результа-

ты в I ($P < 0,05$). При этом различия между исследуемыми группами прогрессивно увеличивались.

Через 10 недель после родов вес тела каждого из представителей потомства во II серии, где во время беременности проводили моделирование острого эмоционально-иммобилизационного стресса, превысил показатели в I группе на $21,3 \pm 1,6\%$.

Таким образом, после моделирования острого эмоционально-иммобилизационного стресса во время беременности отмечалось достоверно более быстрое увеличение массы тела у потомства, что было связано с развитием ожирения на фоне доминирования пищевого поведения «заедание стресса». Целесообразно продолжить исследования в этом направлении.

1. Bray G.A. Why do we need drugs to treat the patient with obesity? // *Obesity*. 2013. V.21 (5). P.893-899. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20394>
2. Wang Y., Beydoun M.A. The obesity epidemic in the United States-gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis // *Epidemiol Rev*. 2007. V.29. P.6-28. DOI: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm007>
3. Вебер В. Р., Копина М. Н. Ожирение (этиология, патогенез, клинические рекомендации). В.Новгород, 2011. 203 с.
4. Lin H., Carr K. A., Fletcher K. D., Epstein L. H. Food reinforcement partially mediates the effect of socioeconomic status on body mass index // *Obesity*. 2013. V.21 (7). P.1307-1312. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20158>
5. Flores G., Lin H. Factors predicting severe childhood obesity in kindergarteners // *Int J Obes*. 2013. Vol.37 (1). P.31-39. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.168>
6. Kim J.-E., Hsieh M.-H., Soni B. K. et al. Childhood obesity as a risk factor for bone fracture: A mechanistic study // *Obesity*. 2013. Vol.21 (7). P.459-1466. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20355>
7. Салехов С.А. Психоземotionalная информационно-энергетическая теория ожирения. В.Новгород — Алматы, 2014. 180 с.
8. Салехов С.А., Салехова М.П. Патогенетические особенности развития метаболического синдрома при ожирении // *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. № 1. Т.18. С.271-276.
9. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. 2-е изд. СПб.: Питер, 2012. 256 с.
10. Салехов С.А., Барикова А.Р., Яблочкина Е.С. Роль психологического стресса, его энергетического обеспечения и социальной иммобилизации в развитии психосоматики (интегративный подход) // *Антология российской психотерапии и психологии*. 2019. С.161-162.
11. Salekhov S.A., Esaulov V.I., Yablochkina S.O. Influence of expectant mothers negative stress on coping strategy and their energy supply forming // *ISJ Theoretical & Applied Science*. 2015. Vol.10 (30). P.111-116. Doi: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2015.10.30.24>
12. Гарданова Ж.Р., Салехов С.А., Есаулов В.И. и др. Особенности влияния психоземotionalного стресса во время беременности на формирование пищевого поведения у ребенка // *Исследования и практика в медицине*. 2016. Т.3(1). С.24-29. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-3>

References

1. Bray G. A. Why do we need drugs to treat the patient with obesity? *Obesity*, 2013; vol.21 (5), pp. 893-899.
2. Wang Y., Beydoun M. A. The obesity epidemic in the United States-gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev.*, 2007; vol.29, pp.6-28.
3. Veber V.R., Kopina M.N. Ozhirenie (etiologiya, patogenez, klinicheskie rekomendatsii [Obesity (etiology, pathogenesis, clinical guidelines)]. Veliky Novgorod, 2011. 203 p..

4. Lin H., Carr K. A., Fletcher K. D. et al. Food reinforcement partially mediates the effect of socioeconomic status on body mass index. *Obesity*, 2013, vol.21 (7), pp.1307-1312.
5. Flores G., Lin H. Factors predicting severe childhood obesity in kindergarteners. *Int. J. Obes.*, 2013, vol.37(1), pp.31-39.
6. Kim J.-E., Hsieh M.-H., Soni B. K. et al. Childhood obesity as a risk factor for bone fracture: A mechanistic study. *Obesity*, 2013, vol.21 (7), pp.1459-1466.
7. Salekhov S.A. Psikhoeemotsional'naya informatsionno-energeticheskaya teoriya ozhireniya [Psycho-emotional information-energetic theory of obesity]. Veliky Novgorod-Almaty, 2014. 180 p.
8. Salekhov S.A., Salekhova M.P. Patogeneticheskie osobennosti razvitiya metabolicheskogo sindroma pri ozhireнии [Pathogenetic features of metabolic syndrome in obesity]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 2016, v.18, no.1, p.271-276.
9. Shcherbatykh Iu.V. Psikhologiya stressa i metody ego korrektsii [Psychology of stress and methods for its correction]. Saint Petersburg, "Piter" Publ., 2012. 256 p.
10. Salekhov S.A., Barikova A.R., Yablochkina E.S. Rol' psikhologicheskogo stressa, ego energeticheskogo obespecheniya i sotsial'noy immobilizatsii v razvitiі psikhosomatiki (integrativnyy podkhod) [The role of psychological stress, its energy supply and social immobilization in the development of psychosomatics (integrative approach)]. Coll. of papers 'Psychotherapy, psychology, psychiatry on guard of mental health: St. Petersburg, March 22-24, 2019'. Saint Petersburg, 2019, pp.161-162.
11. Salekhov S.A., Esaulov V.I., Yablochkina S.O. Influence of expectant mother's negative stress on coping strategy and their energy supply forming. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 2015, vol. 10(30), pp. 111-116. doi: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2015.10.30.24>
12. Gardanova Zh.R., Salehov S.A., Esaulov V.I. et al. Osobennosti vliyaniya psikhoeemotsional'nogo stressa vo vremya beremennosti na formirovanie pishchevogo povedeniya u rebenka [Features of influence of emotional stress during pregnancy on the formation of eating behavior in the child]. *Research and Practical Medicine Journal*, 2016, vol.3(1), pp.24-29. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-1-3>

РОЛЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

О.М.Балаева-Тихомирова, Е.И.Кацнельсон, А.С.Володько, Н.С.Фомичёва,
Н.Н.Максимюк*, Л.А.Москвина*

THE ROLE OF ADIPOCYTOKINES IN THE HORMONAL REGULATION OF INSULIN RESISTANCE

O.M.Balaeva-Tikhomirova, E.I.Katsnelson, A.S.Volodko, N.S.Fomicheva, N.N.Maksimiyuk*, L.A.Moskvina*

Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, Республика Беларусь, olgabal.tih@gmail.com
*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, nnt93@ya.ru

В связи с широким распространением инсулинорезистентности, которая фиксируется в 100% случаев избыточной массы тела и в 80% — инсулиннезависимого сахарного диабета, с одной стороны, и её стрессорной патологии, с другой, изучение роли адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности является актуальным. Установлено, что при сочетании сахарного диабета 2 типа с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией частота выявления инсулинорезистентности возрастает до 95%. Развитию инсулинорезистентности также способствуют хроническое нервно-психическое и физическое напряжение, действие неблагоприятных экологических факторов, которые приводят к гормонально-метаболическим изменениям, направленным на повышение энергообразования с целью обеспечения приспособительных процессов. Нарушения обмена глюкозы в печени сопряжены с изменением спектра биорегуляторов по атерогенному типу, усилением гипергликемии и гиперлипидемии. Адипоцитокины играют важную роль в функционировании жировой ткани в норме и патологии, поскольку воспаление участвует в регуляции потребности пищи и поддерживает гомеостаз жировой ткани. Новое научное знание о регуляции метаболизма адипоцитокинами при развитии инсулинорезистентности открывает возможность разработки способа профилактики и коррекции нарушений обмена веществ за счет контроля содержания адипоцитокинов.

Ключевые слова: адипоцитокины, инсулинорезистентность, гормональная регуляция

Для цитирования: Балаева-Тихомирова О.М., Кацнельсон Е.И., Володько А.С., Фомичёва Н.С., Максимюк Н.Н., Москвина Л.А. Роль адипоцитокинов в гормональной регуляции инсулинорезистентности // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.21-26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).21-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).21-26)

The role of adipocytokines in the hormonal regulation of insulin resistance is topical due to the wide spread of insulin resistance, which is recorded in 100% of cases of overweight and 80% of insulin-dependent diabetes mellitus, on the one hand, and its stressor pathology, on the other. It was found that when combined with type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia, hyperuricemia, and hypertension, the incidence of insulin resistance increases to 95%. Also, the development of insulin resistance contributes to chronic neuropsychic and physical stress, the effect of unfavorable environmental factors that lead to hormonal and metabolic changes aimed at increasing energy education in order to ensure adaptive processes. Disorders of glucose metabolism in the liver are associated with a change in the spectrum of bioregulators at atherogenic type, increased hyperglycemia and hyperlipidemia. Adipocytokines play an important role in the functioning of adipose tissue in normal and pathological conditions, since inflammation is involved in the regulation of food needs and supports the homeostasis of adipose tissue. The new scientific knowledge on the regulation of adipocytocoon metabolism in the development of insulin resistance opens the possibility of developing a method of preventing and correcting metabolic disorders by controlling the content of adipocytokines.

Keywords: adipocytokines, insulin resistance, hormonal regulation

For citation: Balaeva-Tikhomirova O.M., Katsnelson E.I., Volodko A.S., Fomicheva N.S., Maksimiyuk N.N., Moskvina L.A. The role of adipocytokines in the hormonal regulation of insulin resistance // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.21-26. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).21-26](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).21-26)

Введение

К основным гормонам, регулирующим метаболизм углеводов и липидов, кроме инсулина, относят гормоны, секретируемые жировой тканью, кортикостероиды и гормоны щитовидной железы. Инсулинорезистентность (ИР) представляет собой нарушенный биологический ответ периферических тканей на действие экзогенного или эндогенного инсулина [1,2].

Жировая ткань, кроме способности накапливать энергию в виде триацилглицеролов, выступает как эндокринный орган, вырабатывающий регуляторные белки, влияющие на развитие ИР — адипоци-

токины (лептин, адипонектин, TNF- α , ангиотензиноген, резистин, итерлейкин-6 и др.), обладающие различными местными, периферическими и центральными эффектами [3].

Целью настоящей работы является систематизация данных о влиянии адипоцитокинов на гормональную регуляцию метаболизма при развитии инсулинорезистентности.

В работах исследователей разных стран приводится много сведений о проблемах ИР и метаболизме углеводов в организме человека. Учитывая важную роль адипоцитокинов в функционировании жировой ткани, основной акцент настоящей работы сделан

нами на вопросах исследования этих клеток. Особенный интерес представляет влияние адипоцитокинов на регуляцию обмена веществ.

Дальнейшее установление роли адипоцитокинов в гормональной регуляции ИР является актуальной задачей в связи с сохраняющимся на высоком уровне и возрастающим риском развития сахарного диабета [4]. Так, при сочетании сахарного диабета 2 типа с дислипидемией, гиперурикемией и гипертонией частота выявления инсулинорезистентности возрастает до 95% [5]. ИР встречается: у 10% лиц без метаболических нарушений, у 58 — с артериальной гипертензией, у 63 — с гиперурикемией, у 84 — с гипертриацилглицеролиемией, у 88 — с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, у 66 — с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 84% лиц, больных сахарным диабетом [6].

Лептин. Лептин — многофункциональный гормон жировой ткани, участвующий в регуляции потребления пищи, траты энергии, ряда нейроэндокринных функций, иммунной системы и обладающий периферическими эффектами. Лептин действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе, участвует в мозговой регуляции энергетического гомеостаза и контролирует массу тела путем снижения синтеза и высвобождения нейропептида Y, вызывающего чувство голода. Механизмы действия лептина включают инициацию синтеза и выделения в специфических участках нейропептидных эффекторных молекул: нейропептида Y, меланин-концентрирующего гормона, α -меланоцит-стимулирующего гормона, галанина, глюкагон-зависимого пептида-1, нейротензина, а также кокаин- и амфетамин-регулирующих транскриптов мозга [7,8].

Эффекты лептина реализуются на уровне центральной нервной системы [9]. Резистентность к лептину может быть обусловлена нарушениями механизмов транспорта инсулина в цереброспинальной жидкости, повреждением сигнального механизма в нейронах, чувствительности клеток и пострецепторных термогенных путей передачи лептинового сигнала [10,11].

Существует комплекс взаимодействий между сигнальными путями лептина и инсулина, которые могут приводить к модификации метаболических эффектов инсулина, осуществляющихся через субстраты инсулинового рецептора и компоненты сигнального каскада инсулина [12]. Лептин реализует действие непосредственно на уровне чувствительных к инсулину тканей, что влияет на эффекты инсулина. Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью ИР: так лептин выполняет роль сигнала, посылаемого от адипоцитов к β -клеткам поджелудочной железы и направленного на стимуляцию секреции инсулина [13].

Эффект лептина, регулирующий массу тела, обусловлен не только гипоталамическим, но и периферическим влиянием через ауто- и паракринные механизмы стимуляции липолиза в белой жировой ткани. Лептин включает программу апоптоза адипоцитов [14], что доказывается характерными морфологическими признаками — конденсацией хроматина и изменением объема клетки.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, стимулирует ангиогенез, пролиферацию клеток гематопоэза и панкреатических β -клеток путем фосфорилирования митогенактивной протеинкиназы, т.е. по тому же механизму, что и инсулин [15,16].

Посредством подавления продукции нейропептида-Y в гипоталамусе лептин оказывает стимулирующее действие на секрецию гормона роста гипофиза. Поэтому при развитии ИР и лептинорезистентности наблюдается снижение уровня гормона роста [17].

В головном мозге были обнаружены синапсы нейронов, вырабатывающих нейропептид-Y, с нейронами, синтезирующими тиреолиберин. Предполагается, что через данный механизм лептин стимулирует высвобождение тиреолиберина и увеличение уровня тиреоидных гормонов в кровяном русле, приводящих к росту энергетических затрат [18].

Уровень лептина в сыворотке крови у мужчин с ожирением в 2 раза ниже, чем у женщин [19]. Выявлена положительная корреляция уровня лептина с индексом массы тела, частотой сердечных сокращений, величиной сердечного выброса и общим артериальным давлением (АД), периферическим сопротивлением сосудов у мужчин, с систолическим и диастолическим АД, индексом массы миокарда левого желудочка и постпрандиальной гликемией — у женщин [20].

TNF- α . TNF- α — цитокин, который синтезируется жировой тканью, оказывает ауто- и паракринное действие и имеет наибольшее значение для развития ИР. Многие исследователи рассматривают TNF- α как медиатор ИР при ожирении. Экспрессия TNF- α наиболее выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани [21].

TNF- α уменьшает дифференцировку адипоцитов. Как показано *in vivo*, TNF- α может действовать синергично с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами — интерлейкинами-1 и -6, а также стимулировать секрецию лептина. TNF- α и интерлейкин-6 изменяют функцию жировой ткани, влияют на адипогенез и участвуют в метаболических изменениях при ожирении. TNF- α может способствовать развитию ИР путем стимуляции липолиза в адипоцитах [22,23].

TNF- α вызывает высвобождение лептина из белой жировой ткани. Инфузия TNF- α сопровождается быстрым повышением сывороточной концентрации лептина. Установлена положительная корреляция между секрецией TNF- α и индексом массы тела, общим количеством жира и объемом жировых клеток [24,25].

Апоптоз преадипоцитов крыс и зрелых адипоцитов, индуцированный цитокином TNF- α *in vitro*, блокируется инсулином. В экспериментах *in vivo* обнаружено снижение экспрессии гена TNF- α в адипоцитах при внутримозговом введении лептина (5 мг/день, 5 дней). TNF- α функционирует как «адипостат», его продукция коррелирует с массой жировых отложений. Лептин-зависимое снижение объема жировой ткани может быть обусловлено снижением экспрессии гена TNF- α [26,27].

Адипонектин. Уровень адипонектина, в отличие от других адипоцитокинов, при ожирении ниже, чем при нормальной массе тела. Снижение экспрессии адипонектина коррелирует с ИР [28]. Умеренное снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации адипонектина в сыворотке крови и повышением чувствительности к инсулину [29]. Снижение уровня адипонектина при ИР может быть опосредовано гиперинсулинемией, поскольку инсулин снижает секрецию адипонектина [30].

Помимо влияния инсулина на уровень адипонектина, в литературе описывается и обратный эффект — снижение уровня инсулина под действием адипонектина. У мышей, которым внутривенно вводили адипонектин, наблюдается снижение уровня инсулина, что объясняется увеличением чувствительности тканей к инсулину [31].

Адипонектин оказывает антиатерогенное и антидиабетогенное действие, которое связано с увеличением чувствительности тканей к инсулину [32]. Антиатерогенный эффект объясняется снижением уровня ТГ, увеличением уровня ХС ЛПВП, улучшением функции эндотелия, торможением трансформации макрофагов и гладких миоцитов сосудистой стенки в пенистые клетки, миграцией и пролиферацией гладких миоцитов, выработкой цитокинов в сосудистой стенке, адгезией моноцитов на эндотелии сосудов [33].

Установлено, что концентрация адипонектина в плазме крови имеет четкую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, ожирением, показателями ИР (глюкоза, инсулин, индекс НОМА), уровнем ТГ, СЖК, мочевой кислоты и аполипопротеидов В и Е, положительную — с ХС ЛПВП и аполипопротеином АІ [34,35].

Из всех приведенных показателей уровень адипонектина в наибольшей степени связан с уровнем ТГ, что может быть обусловлено прямым воздействием адипонектина на образование ТГ в гепатоцитах, вследствие чего снижается продукция ЛПОНП в печени. Установлено, что трансгенотизм лептиндефектных мышей (линия ob/ob) по адипонектину приводит к уменьшению накопления ТГ в гепатоцитах этих животных [36]. Данный эффект реализуется через активацию внутриклеточной мишени адипонектина — АМФ-зависимой протеинкиназы [37], фермента, уменьшающего образование в гепатоцитах внутриклеточных ТГ [38].

Адипонектин уменьшает гипергликемию, ИР и проявление атеросклероза, снижая продукцию TNF- α , который ингибирует экспрессию адипонектина [39]. Уровень адипонектина ниже у мужчин, чем у женщин, и повышается с увеличением возраста [40]. Обнаруженная взаимосвязь между низким уровнем адипонектина, ожирением, абдоминальным распределением жира, инсулинорезистентностью, гипертриацилглицеролиемией, гипоальфахолестеринемией, артериальной гипертензией, активацией свертывающей системы крови и гиперурикемией позволяет рассматривать адипонектин в качестве еще одного маркера метаболического синдрома [41].

Интерлейкин-6. Пропорционально нарастанию массы жировой ткани в крови увеличивается

концентрация еще одного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6). Он обладает ауто- и паракринным эффектами, в частности, снижает экспрессию липопротеинлипазы, оказывая локальное влияние на поглощение СЖК адипоцитами. В печени ИЛ-6 способствует увеличению продукции триацилглицеролов, что может иметь значение для развития гипертриацилглицеролиемии при висцеральном ожирении. Этот цитокин оказывает также прямое стимулирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [42].

Интерлейкин-10 является противовоспалительным цитокином, и при ингибировании его секреции повышается экспрессия воспалительных цитокинов, ухудшающих действие инсулина, и активируются глюконеогенез и синтез липидов [43].

Резистин. В 2001 г. был выделен полипептид резистин, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени зрелыми адипоцитами в основном абдоминальной локализации. Введение рекомбинантного резистина здоровым мышам приводит к развитию ИР, а введение антисыворотки к резистину улучшает чувствительность к инсулину у животных с ожирением и ИР [44,45].

По экспериментальным данным, резистин нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и снижает поглощение глюкозы скелетной мускулатурой независимо от GLUT-4. Однако роль резистина в механизмах развития ИР до конца не выяснена. При увеличении степени стеатоза увеличивается концентрация резистина, уменьшается уровень адипонектина, не изменяется TNF- α и лептин.

Ангиотензиноген. Установлено, что жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, причем его экспрессия более выражена в висцеральных, чем в подкожных адипоцитах [46]. Ферменты, конвертирующие ангиотензиноген в ангиотензин I и ангиотензин II, также экспрессированы в жировой ткани. Ангиотензин II, продуцируемый жировой тканью, ускоряет дифференцировку преадипоцитов в адипоциты посредством стимуляции продукции простаглицлина адипоцитами [47]. Усиленная продукция ангиотензиногена через ангиотензин II влияет на механизмы артериальной гипертензии у пациентов с ожирением [48].

Заключение

Анализ полученных данных доказывает способность адипоцитокинов модулировать эффекты инсулина и таким образом влиять на гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности отмечено повышение уровня лептина, TNF- α , резистина, интерлейкина-6 и снижение содержания адипонектина. Выраженность указанных изменений имеет тканеспецифичность и зависит от возраста и пола, уровня адипоцитокинов в крови. Поскольку инсулинорезистентность является биологической проблемой, возникшей в результате жизни человека в индустриальном обществе, целесообразным является предотвращать развитие инсулинорезистентности на уровне мембранной рецепции гормонального сигнала, экспрессии генов и функционирования транскрипционных факторов.

1. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О. и др. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении // Биомедицинская химия. 2015. Т.61. С.70-82.
2. Расин М.С. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерология. 2015. №3 (83). С.105-112.
3. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance // E. Jequier // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. Vol.967. P.379-388.
4. Новицкий А.А., Алексанин С.С., Дударенко С.В. Механизм развития патологии внутренних органов в условиях экологического и профессионального перенапряжения регуляторных систем организма человека // Мед.-биол. и социал.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2010. №1. С.5-9.
5. Notamisliligil G.S., Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases // Nat. Rev. Immunol. 2008. Vol.8(12). P.923-934.
6. Пальцев М.А., Кветной И.М., Ильницкий А.Н. и др. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии // Молекулярная медицина. 2013. №2. С.3-12.
7. Yamakado M., Ishizaka Y., Takahashi E. Clinical study on the role of leptin and insulin resistance in the pathogenesis of obesity-related hypertension // Am. J. Hyperten. 2001. Vol.14. Issue S1. P.222A.
8. Shigemura N., Ohta R., Kusakabe Yu. et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures // Endocrin. 2004. Vol.145(2). P.839-847.
9. Leptin acts in the central nervous system to produce dose-dependent changes in arterial pressure. / M.L. Gorreia [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 936-942.
10. Torpy D.J., Bornstein S.R., Cizza G., Chrousos G.P. The effects of glucocorticoids on leptin levels in humans may be restricted to acute pharmacologic dosing // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol.83(5). P.1821-1822.
11. Kotz C.M., Briggs J.E., Grace M.K. et al. Divergence of the feeding and thermogenic pathways influenced by NPY in the hypothalamic PVN of the rats // Amer. J. Physiol. – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998. Vol.275(2). P.R471-R477.
12. Szanto I., Kahn C. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol.97(5). P.2355-2360.
13. Kim Y.B., Uotani S., Pierroz D.D. et al. In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin // Endocrin. 2000. Vol.141(7). P.2328-2339.
14. Gullicksen P.S., Della-Fera M.A., Baile C.A. Leptin-induced adipose apoptosis: implications for body weight regulation // Apoptosis. 2003. Vol.8. P.327-335.
15. Unger R.H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders // FASEB J. 2001. Vol.15(2). P.312-321.
16. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., Mark A.L. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice // Hypertension. 2002. Vol.39(2). P.486-490.
17. Ozata M., Dieguez C., Casanueva F.F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficiency patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.88(1). P.312-316.
18. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression // Nature. 1998. Vol.394(6696). P.897-901.
19. Бритов А.Н. и др. Взаимосвязь уровня лептина с гемодинамическими показателями и постпрандиальной гликемией у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. Т.3, №2. С.27-30.
20. Мамедов М.Н., Олферьев А.М., Бритов А.Н. и др. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Рос. кардиол. журн. 2000. №1. С.44-47.
21. Hauner H., Bender M., Haastert B., Hube F. Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects // Int. J. Obes. 1998. Vol.22. P.1239-1243.
22. Vozarova B., Weyer C., Hanson K. et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion // Obes. Res. 2001. Vol.9. P.414-417.
23. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol.27(11). P.2276-2283.
24. Данилова Л.И., Мурашко Н.В. Метаболический синдром // Вестн. НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2004. №1. С.10-14.
25. Таранушенко Т.Е., Ооржак У.С., Салмина А. Б., Киселев Н.Г. Нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность при ожирении у детей // Поликлиника. 2017. Спецвып.: Эндокринология. С.37-45.
26. Arner E., Rydén M., Arner P. Tumor Necrosis Factor α and Regulation of Adipose Tissue // N. Engl. J. Med. 2010. Vol.362. P.1151-1153.
27. Новицкий А.А. Метаболический синдром (синдром X) — «болезнь цивилизации» // Донозоология. 2008. №2(3). С.13-16.
28. Chandran M., Phillips S.A., Ciaraldi T., Henry R.R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // Diabetes Care. 2003. Vol.26(8). P.2442-2450.
29. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T. et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation // Journal of Biological Chemistry. Vol.277. Issue 29. P.25863-25866.
30. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome // Semin. Vasc. Med. 2005. Vol.5, №1. P.34-39.
31. Lihn A., Østergaard T., Nyholm B. et al. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.284(2). P.E443-E448.
32. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis // J. Biol. Chem. 2003. Vol.278(4). P.2461-2468.
33. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol.24(1). P.29-33.
34. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol.87. Issue 6. P.2764-2769. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8550>
35. Фролова Ю.В. и др. Роль активности липопротеинлипазы, гиперинсулиемии и уровня незэтерифицированных жирных кислот в развитии дислипидемий // Мед. академ. журн. 2005. №5. С.43-49.
36. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствия // Терапевт. архив. 2004. №79(10). С.54-58.
37. Тянянский Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Адепонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией // Кардиология. 2008. №12. С.20-25.
38. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // Nat. Med. 2002. Vol.8, №11. P.1288-1295.
39. Yokota T., Oritani K., Takahashi I. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages // Blood. 2000. V.96. P.1723-1732.
40. Bruun J., Lihn A.S., Verdich C. et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. Vol.285. P.E527-E533.
41. Балаева-Тихомирова О.М. Гормонально-метаболические взаимосвязи при развитии синдрома инсулинорезистентности: монография. Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. 177 с.
42. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии. 2002. Т.48, №3. С.31-37.

43. Балаболкин М.И., Дедов И.И. Генетические аспекты сахарного диабета // Сахарный диабет. 2000. №3(1). С.2-10.
44. Matsubara M., Katayose S. and Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol.148. P.343-350.
45. Shuldiner A.R., Yang R., Gong D.-W. Resistin, obesity and insulin resistance — the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ // N. Engl. J. Med. 2001. Vol.345, №18. P.1345-1346.
46. Черныш О.В., Мохорт Т.В. Базальный уровень грелина при метаболическом синдроме // Здравоохранение. 2007. №3. С.4-6.
47. Огонов Р.Г. Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. 2002. №11. С.486-491.
48. Smith U. Resistin – resistant to defining its role // Obes. Res. 2002. Vol.10(1). P.61-62.
15. Unger R.H., Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. FASEB J., 2001, vol.15, pp.312-321.
16. Rahmouni K., Haynes W.G., Morgan D.A., et al. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice. Hypertension, 2002, vol.39, pp.486-490.
17. Ozata M., Dieguez C., Casanueva F.F. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin-deficiency patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, vol.88, pp.312-316.
18. Lord G.M., Matarese G., Howard J.K., et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature, 1998, vol.394, pp. 897-901.
19. Britov A.N., Molchanova O.V., Bystrova M.M. Vzaimosvyaz' urovnya leptina s gemodinamicheskimi pokazatelyami i postprandial'noy glikemiei u patsientov s ozhireniem i arterial'noy gipertoniei [The correlation of leptin levels with hemodynamic indicators and the postprandial glycemia in patients with obesity and hypertension]. Kardiolog. ter. i prof., 2004, vol.3, no.2, pp. 27-30.
20. Mamedov M.N. et al. Tkanevaya insulinorezistentnost': stepen' vyrazheniya i vzaimosvyaz' s faktorami riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Tissue insulin resistance: the degree of expression and the relationship with risk factors of cardiovascular diseases]. Ros. kardiolog. Zhurn., 2000, no.1, pp.44-47.
21. Hauner H., Bender M., Haastert B., et al. Plasma concentration of TNF- α and its soluble receptors in obese subjects. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 1998, vol.22, pp.1239-1243.
22. Voiarova V., Weyer C., Hanson K., et al. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes. Res., 2001, vol. 9, pp.414-417.
23. Gustafson B., Hammarstedt A., Andersson C.X., et al. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2007, vol.27, pp.2276-2283.
24. Danilova L.I., Murashko N.V. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series, 2004, no.1, pp.10-14.
25. Taranushenko T.E., Oorzhak U.S., Salmina A.B., et al. Narushenie uglevodnogo obmena i insulinorezistentnost' pri ozhireniy u detey [Violation of carbohydrate metabolism and insulin resistance in obesity in children]. Endokrinologiya, 2017, pp.37-45.
26. Arner E., Rydén M., Arner P., et al. Tumor Necrosis Factor and Regulation of Adipose Tissue. N. Engl. J. Med., 2010, vol.362, pp.1151-1153.
27. Novitskiy A.A. Metabolicheskiy sindrom (sindrom Kh) – «bolezn' tsivilizatsii» / [Metabolic syndrome (syndrome X) – “disease of civilization”]. Donozologiya, 2008, no.2(3), pp.15-19.
28. Chandron M., Phillips S.A., Ciaraldi T., et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care, 2003, vol.26, pp.2442-2450.
29. Kubota N., Terauchi Y., Yamauchi T., et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. J. Biol. Chem., 2002, vol.277, pp.25863-25866.
30. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. Semin. Vasc. Med., 2005, vol.5, no.1, pp.34-39.
31. Lihn A., Østergård T., Nyholm B., et al. Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first-degree relatives of type 2 diabetic patients. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, vol. 284, p.E443-E448.
32. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis. J. Biol. Chem., 2003, v.278, p.2461-2468.
33. Matsuiawa Y., Funahashi T., Kihara S., et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, vol.24, pp.29-33.
34. Matsubara M., Maruoka Sh., Katayose Sh., et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2002, vol.87, pp.2764-2769.
35. Frolova Yu.V. Rol' aktivnosti lipoproteinlipyazy, giperinsulinemii i urovnya neesterifitsirovannykh zhirnykh

References

- kislot v razvitiy dislipidemiy [The role of lipoprotein lipase activity, hyperinsulinemia and the level of non-esterified fatty acids in the development of dyslipidemia]. Med. akadem. zhurn., 2005, no.5, pp.43-49.
36. Starkova N.T. et al. Metabolicheskiy sindrom insulinorezistentnosti: osnovnaya kontseptsiya i sledstvie [Metabolic syndrome of insulin resistance: the main concept and consequence]. Terapevtich. Arkhiv, 2004, no.10, p.54-58.
 37. Tanyanskiy D.A. et al. Adeponektin: snizhenie sodержaniya pri metabolicheskom sindrome i nezavisimaya svyaz' s gipertriglitseridemiyei [Adeponectin: a decrease in the content of metabolic syndrome and an independent relationship with hypertriglyceridemia]. Kardiologiya, 2008, no.12, pp.20-25.
 38. Yamauchi T., Kamon J., Minokoshi Y., et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med., 2002, vol.8, no.11, pp.288-295.
 39. Yokota T., Oritani K., Takahashi I., et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood, 2000, vol. 96, pp.1723-1732.
 40. Bruun J., Lihn A.S., Verdich C., et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, vol.285, pp.E527-E533.
 41. Balaeva-Tikhomirova O.M. Gormonal'no-metabolicheskie vzaimosvyazi pri razvitiy sindroma insulinorezistentnosti: monografiya [Hormonal-metabolic relationships in the development of insulin resistance syndrome: monograph]. Vitebsk, VGU imeni P.M. Masheroval Publ., 2013, 177 p.
 42. Ametov A.S. Insulinosekretsiya i insulinorezistentnost': dve storony odnoy medali [Insulinosecretion and insulin resistance: two sides of the same coin]. Problemy endokrinologii, 2002, vol.48, no.3, pp.31-36.
 43. Balabolkin M.I., Dedov I.I. Geneticheskie aspekty sakharnogo diabeta [Genetic aspects of diabetes]. Sakharnyy diabet, 2000, no.1, pp.2-10.
 44. Matsubara M., Katayose S., Maruoka S., et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. Eur. J. Endocrinol., 2003, vol.148, pp.343-350.
 45. Shuldiner A., Yang R., Gong D.W. Resistin, obesity and insulin resistance. N. Engl. J. Med., 2001, vol.345, no.18, pp.1345-1346.
 46. Chernysh O.V., Mokhort T.V. Bazal'nyy uroven' tsitokinov pri metabolicheskom sindrome [Basal cytokine level in metabolic syndrome]. Zdravookhranenie, 2007, no.3, pp.4-6.
 47. Ogonov R.G., Aleksandrov A.A. Giperinsulinemiya i arterial'naya gipertoniya: vozvrashchayas' k vyvodom United Kingdom Prospective Diabetes Study [Hyperinsulinemia and hypertension: insights returning to the United Kingdom Prospective Diabetes Study]. Rus. med. Zhurn., 2002, no.1, pp.486-491.
 48. Smith W. Resistin – resistant to define their roles. O. B. E. s. Res., 2002, vol.10, pp.61-62.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ

В.В.Васильев, И.Н.Воробцова, М.В.Коновалова, Л.В.Курдынко, Н.В.Шалоня

PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOGENOUS INTOXICATION AFTER UTERINE ARTERY EMBOLIZATION IN TREATMENT OF UTERINE FIBROUS

V.V.Vasiliev, I.N.Vorobtsova, M.V.Konovalova, L.V.Kurdynko, N.V.Shalonya

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, vorik-77@rambler.ru

Выполнен анализ результатов исследования эндогенной интоксикации после проведения эмболизации маточных артерий (ЭМА) у 38 больных при лечении миомы матки. Все женщины, рассматриваемые в нашей работе, подписали информированное согласие на участие в исследовании и были ознакомлены с целью и дизайном работы. Показанием для выполнения ЭМА являлось наличие симптомной миомы матки, вне зависимости от количества и размеров миоматозных узлов. Критериями для анализа являлись особенности послеоперационного течения и лабораторные показатели, характеризующие эндогенную интоксикацию в послеоперационном периоде. Определение эндогенной интоксикации основывалось на нахождении коэффициента $K_{ACC/OA}$, отражающего соотношение количественных показателей азотсодержащих соединений (ACC) и остаточного азота (OA). Установлено, что по сравнению с результатами до проведения ЭМА, более 10 суток сохраняется достоверное превышение показателей остаточного азота ($P < 0,05$), азотсодержащих соединений ($P < 0,05$) и $K_{ACC/OA}$ ($P < 0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о том, что, несмотря на меньшую травматичность ЭМА по сравнению лапароскопической консервативной миомэктомией, при выборе метода лечения миомы матки необходимо учитывать риск развития эндогенной интоксикации после проведения ЭМА в течение длительного времени. Целесообразно продолжить исследования в этом направлении.

Ключевые слова: миома матки, лапароскопическая миомэктомия, эмболизация маточных артерий, азотсодержащие соединения, остаточный азот, эндогенная интоксикация

Для цитирования: Васильев В.В., Воробцова И.Н., Коновалова М.В., Курдынко Л.В., Шалоня Н.В. Патогенетические особенности эндогенной интоксикации после эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.27-29. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).27-29](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).27-29)

The analysis of the results of the study of endogenous intoxication after embolization of the uterine arteries (UAE) in 38 patients with the treatment of uterine fibroids was carried out. All women signed an informed consent to participate in the study and were familiarized with the purpose and design of the research. The indication for performing UAE was the presence of symptomatic uterine fibroids, regardless of the number and size of myomatous nodes. The criteria for the analysis were the features of the postoperative course and laboratory parameters characterizing endogenous intoxication in the postoperative period. The determination of endogenous intoxication was based on CASS / OA ratio, which reflects the ratio of quantitative indicators of nitrogen-containing compounds (ACC) and residual nitrogen (OA). In comparison with the results before UAE, a significant excess of residual nitrogen ($P < 0.05$), nitrogen-containing compounds ($P < 0.05$) and CASS / OA ($P < 0.05$) indicators persists for more than 10 days. The results obtained indicated that, despite the lower trauma of UAE compared to laparoscopic conservative myomectomy, when choosing a method for treating uterine fibroids, it is necessary to take into account the risk of endogenous intoxication after UAE for a long time. It is advisable to continue research in this direction.

Keywords: uterine myoma, laparoscopic myomectomy, uterine artery embolization, nitrogen-containing compounds, residual nitrogen, endogenous intoxication

For citation: Vasiliev V.V., Vorobtsova I.N., Konovalova M.V., Kurdynko L.V., Shalonya N.V. Pathogenetic features of endogenous intoxication after uterine artery embolization in treatment of uterine fibrous // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.27-29. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).27-29](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).27-29)

Несмотря на успехи современной медицины и фармакологии, отмечается неуклонный рост частоты миомы матки. Более того, наметилась тенденция к развитию данной патологии в более молодых возрастных группах. При этом влияние миомы на репродуктивную функцию женщин имеет не только медицинскую, но распространяется и на социальную демографическую составляющую существования общества [1,2].

Внедрение эндовидеохирургических технологий в медицине позволило сделать качественный скачок в лечении различных заболеваний, значительно снизив частоту осложнений и травматичность оперативных вмешательств [3-5]

До настоящего времени лапароскопическая миомэктомия остается основным вариантом оперативного лечения больных с миомой матки. Ее приме-

нение позволило расширить возможности сохранения матки и восстановления репродуктивной функции матки в послеоперационном периоде [6].

В то же время, как и после любого оперативного вмешательства, выполнение лапароскопической миомэктомии может сопровождаться развитием послеоперационных осложнений. Более того, при использовании транзитной ишемии матки для снижения объема интраоперационной кровопотери отмечалось развитие эндогенной интоксикации [7].

В качестве альтернативы лапароскопической консервативной миомэктомии применяют эмболизацию маточных артерий (ЭМА), которая предусматривает пункционную катетеризацию бедренной артерии под R-контролем с последующей селективной катетеризацией и эмболизацией обеих маточных артерий до полного прекращения по ним кровотоков и ретроградного сброса крови во внутренние подвздошные артерии [8,9]. При этом развитию эндогенной интоксикации при ЭМА не уделялось внимания, что и определяет актуальность нашего исследования.

Материалы и методы исследования

В основу нашей работы положен анализ результатов исследования эндогенной интоксикации после проведения ЭМА у 38 больных при лечении миомы матки. Все женщины, рассматриваемые в нашей работе, подписали информированное согласие на участие в исследовании и были ознакомлены с целью и дизайном работы.

Критерием включения в исследование служили репродуктивный возраст, наличие у больной миомы матки, требовавшей хирургического лечения, отсутствие сопутствующей патологии яичников.

Возраст больных в исследуемых группах колебался от 19 лет до 39 лет, а средний возраст женщин составил $33,2 \pm 3,7$ лет. Иными словами, женщины находились в наиболее социально активном и репродуктивном возрасте.

Показанием для выполнения ЭМА являлось наличие симптомной миомы матки вне зависимости от количества и размеров миоматозных узлов.

Критериями для анализа являлись особенности послеоперационного течения и лабораторные показатели, характеризующие эндогенную интоксикацию в послеоперационном периоде.

Определение эндогенной интоксикации основывалось на определении коэффициента $K_{ACC/OA}$, отражающего соотношение количественных показателей азотсодержащих соединений (АСС) и остаточного азота (ОА), который рассчитывают по формуле:

$$K_{ACC/OA} = \frac{OA - M - Kp - MK}{OA},$$

где ОА — остаточный азот, М — мочевины, Кр — креатинин, МК — мочевая кислота [10].

При этом значения коэффициента $K_{ACC/OA}$ до ЭМА рассматривали как индивидуальный стандарт при интерпретации результатов после ее проведения. Исследование выполняли до и через 3, 7 и 10 суток после проведения ЭМА.

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием стандартной системы статистического анализа на основе параметрических методов вариационной статистики. Достоверность количественных данных в послеоперационном периоде по сравнению с показателями до ЭМА оценивали методом вариационной статистики с использованием формулы и таблицы Стьюдента.

Результаты исследования

Сравнительный анализ динамики коэффициента $K_{ACC/OA}$ показал тенденцию к развитию эндогенной интоксикации после проведения ЭМА (см. табл.).

Так, через 3 суток после проведения ЭМА отмечалось достоверное увеличение ОА ($P < 0,05$) по сравнению с показателями до ее проведения.

В отличие от этого наблюдалось недостоверное увеличение при параллельном резком повышении уровня АСС ($P < 0,05$) содержания в крови мочевины, креатинина и мочевой кислоты ($P > 0,05$), которые являются продуктами анаэробного катаболизма белков, обладающих токсическими свойствами.

Соответственно, достоверно увеличились значения $K_{ACC/OA}$, отражающего нарастание эндогенной интоксикации после проведения ЭМА. По нашему мнению, это связано с нарушением кровоснабжения матки, переходом на анаэробный катаболизм и образованием токсичных продуктов катаболизма белков.

Следует отметить, что через 7 суток после ЭМА наметилась тенденция к постепенному снижению показателей ОА и АСС, но по сравнению с показателями до проведения ЭМА они достоверно пре-

Динамика коэффициента $K_{ACC/OA}$ после ЭМА

Исследуемые показатели	До ЭМА	Через 3 суток	Через 7 суток	Через 10 суток
ОА, ммоль/л	$9,8 \pm 0,5$	$65,3 \pm 3,8$	$42,3 \pm 2,9^{*o}$	$32,2 \pm 2,8^{*o}$
Мочевина, ммоль/л	$6,3 \pm 0,8$	$10,8 \pm 1,4$	$9,8 \pm 1,2$	$10,4 \pm 1,2$
Креатинин, ммоль/л	$0,11 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,03$
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,46 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,07$	$0,71 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,08$
АСС, ммоль/л	$3,4 \pm 0,2$	$54,8 \pm 1,9^*$	$32,4 \pm 1,7^{*o}$	$20,9 \pm 1,4^{*o}$
$K_{ACC/OA}$	$0,35 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,05^*$	$0,76 \pm 0,04^*$	$0,65 \pm 0,03^{*o}$

* — достоверность различий с показателями до ЭМА;

^o — достоверность различий с показателями через 3 суток после ЭМА.

восходили их ($P < 0,05$). При этом значения коэффициента $K_{ACC/OA}$ через 7 суток достоверно превосходили результаты до проведения ЭМА ($P < 0,05$).

Особого внимания заслуживают результаты сравнения показателей через 3 и 7 суток после проведения ЭМА. Так, при отсутствии достоверных различий в уровне креатинина, мочевины и мочевой кислоты в крови показатели ОА ($P < 0,05$) и АСС ($P < 0,05$) через 3 суток достоверно превосходили результаты через 7 суток. При этом значения коэффициента $K_{ACC/OA}$ через 7 суток были недостоверно меньше, чем через 3 суток ($P > 0,05$). Это свидетельствовало о сохраняющейся эндогенной интоксикации, несмотря на положительную динамику и тенденцию к ее снижению.

Тенденция к снижению показателей азотистого баланса сохранялась и через 10 суток после ЭМА. При этом по сравнению с результатами через 3 суток после ЭМА через 10 суток отмечалось достоверное уменьшение показателей ОА ($P < 0,05$), АСС ($P < 0,05$) и $K_{ACC/OA}$ ($P < 0,05$).

В отличие от этого снижение исследуемых показателей через 10 суток после ЭМА было недостоверно меньше, чем через 7 суток ($P > 0,05$).

В то же время по сравнению с результатами до проведения ЭМА показатели ОА ($P < 0,05$), АСС ($P < 0,05$) и $K_{ACC/OA}$ ($P < 0,05$) через 10 суток были достоверно больше.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что, несмотря на меньшую травматичность ЭМА по сравнению с лапароскопической консервативной миомэктомией, при выборе метода лечения миомы матки необходимо учитывать риск развития эндогенной интоксикации после проведения ЭМА в течение длительного времени. Целесообразно продолжить исследования в этом направлении.

1. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. 2003. № 4 (8). С.110-118.
2. Parker W.H. Uterine myomas: management // Fertil Steril. 2007. V.88(2). P.255-271.
3. Достиев А.Р., Гулов М.К. Современность и перспективы неинвазивного вспомогательного кровообращения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. №3. С.72.
4. Беженарь В.Ф., Медведева Н.С., Айламазян Э.К. Современная стратегия и хирургическая техника при лапароскопической миомэктомии // Мед. эксперт. Здоровье женщины. 2010. №4. С.16-20.
5. Калмыков Е.Л., Гулов М.К., Капустин Б.Б. и др. К вопросу о мини-инвазивной хирургии эхинококкоза печени // Новости хирургии. 2019. Т.27. №5. С.563-573.
6. Джакупов Д.В., Касенова Д.А., Локшин В.Н. Особенности течения послеоперационного периода при миоме матки после эмболизации маточных артерий и лапароскопической консервативной миомэктомии // Вестник НовГУ. 2015. № 2 (85). С.126-129.

7. Салехов С.А., Джакупов Д.В., Локшин В.Н. Патогенетические особенности эндогенной интоксикации при интраоперационной временной окклюзии общих подвздошных артерий // Вестник НовГУ. 2014. Т.76. С.14-16.
8. Гайдуков С.Н., Коновалова М.В., Воробцова И.Н., Либова Т.А. Патогенетическое обоснование лимфогенной антибиотикотерапии после эмболизации маточных артерий при миоме матки // Вестник НовГУ. 2018. №5 (111). С.23-26.
9. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Капранов С.А. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: достижения и перспективы // Акушерство и гинекология. 2007. №5. С.54-58.
10. Патент РФ № 2640187. Способ диагностики эндогенной интоксикации при реперфузионном синдроме после восстановления артериального кровообращения / С.А.Салехов, А.И.Корабельников, Н.Н.Максимюк и др. Заявл. 17.10.2016. Оpubл. 26.12.2017. Бюл. №36. 7 с.

References

1. Adamyan L.V., Tkachenko E.R. Sovremennye aspekty lecheniya miomy матки [Modern aspects of the treatment of uterine fibroids]. Meditsinskaya kafedra, 2003, no.4(8), p.110-118.
2. Parker W.H. Uterine myomas: management. Fertil Steril., 2007, vol. 88, pp. 255-271.
3. Dostiev A.R. Sovremennost' i perspektivy neinvazivnogo vspomogatel'nogo krovoobrashcheniya [Current state and prospects of noninvasive assisted circulation]. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov, 2005, no. 3, pp.72.
4. Sovremennaya strategiya i khirurgicheskaya tekhnika pri laparoskopicheskoy miomektomii [Modern strategy and surgical technique for laparoscopic myomectomy]. Zdorov'e zhenshchiny, 2008, no. 4(36), pp. 22-26.
5. Kalmykov E.L. K voprosu o mini-invazivnoy khirurgii ekhinokokkoza pecheni [On the issue of mini-invasive surgery of liver echinococcosis]. Novosti khirurgii, 2019, vol. 27, no.5, pp. 563-573.
6. Dzhakupov D.V., Kassenova D.A., Lokshin V.N. Osobennosti techeniya posleoperatsionnogo perioda pri miome матки posle embolizatsii matochnykh arteriy i laparoskopicheskoy konservativnoy miomektomii [Specifics of postoperative period in uterine fibroid after uterine artery embolization and laparoscopic conservative myomectomy]. Vestnik NovSU, vol. 2 (85), 2015, pp.126-129.
7. Salekhov S.A., Dzhakupov D.V., Lokshin V.N. Patogeneticheskie osobennosti endogennoy intoksikatsii pri intraoperatsionnoy vremennoy okklyuzii obshchikh podvzdoshnykh arteriy [Pathogenic specialties of endointoxication at intraoperative temporary occlusion of general iliac arteries]. Vestnik NovSU, v.76, 2014, pp.14-16.
8. Gaydukov S.N. Patogeneticheskoe obosnovanie limfogennoy antibiotikoterapii posle embolizatsii matochnykh arteriy pri miome матки [Pathogenetic substantiation of lymphogenic antibiotic therapy after embolization of uterine arteries in uterine myoma]. Gaydukov S.N., Konovalova M.V., Vorobtsova I.N., Libova T.A. //Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2018. № 5 (111). S. 23-26.
9. Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kapranov S.A. Embolizatsiya matochnykh arteriy v lechenii miomy матки: dostizheniya i perspektivy [Embolization of uterine arteries in the treatment of uterine myoma: achievements and prospects]. Obstetrics and Gynecology (Moscow), 2007, no.5, pp.54-58.
10. Salekhov S.A. Sposob diagnostiki endogennoy intoksikatsii pri reperfuzionnom syndrome posle vosstanovleniya arterial'nogo krovoobrashcheniya [Method of diagnostics of endogenous intoxication at reperfusion syndrome after arterial circulation restoration]. Patent RF no.2640187. Published 26.12.2017.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНЦЕФАЛОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА СУСАКА

В.В.Глущенко*, Н.А.Тихомирова***

PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE ENCEPHALOPATHIC FORM OF SUSAK'S SYNDROME

V.V.Glushchenko*, N.A.Tikhomirova***

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, vitaglu@mail.ru**Санкт-Петербургский государственный университет государственной противопожарной службы
МЧС России, mirat77@mail.ru

В патогенетическом аспекте проанализирован случай редкого неврологического синдрома у пациента 55 лет. Аналитический подход к диагностическим методам, применяемым при дифференциальной диагностике в клинической неврологии, позволяет выработать алгоритм узнавания и тактики исследования редких энцефалопатических синдромов, таких как синдром Сусака. Диагноз определенного или вероятного синдрома включает в себя подробный анамнез заболевания, тщательную оценку всех вероятных объяснений болезни, неврологического статуса с верификацией клинических данных лабораторными и нейровизуальными методами, в том числе магнитно-резонансной томографией (МРТ), флюоресцентной ангиографией, аудиометрией. Квалификация формы заболевания, типа течения, тяжести состояния у пациента позволяет подобрать тактику рациональной фармакотерапии, что определяет реабилитационный потенциал и прогноз.

Ключевые слова: синдром Сусака, энцефалопатия, фармакотерапия

Для цитирования: Глущенко В.В., Тихомирова Н.А. Патогенетические механизмы энцефалопатической формы синдрома Сусака // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.30-33. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).30-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).30-33)

The case of a rare neurological syndrome in a 55-year-old patient was analyzed in the pathogenetic aspect. An analytical approach to diagnostic methods used in differential diagnostics in clinical neurology enabled us to develop an algorithm for recognizing rare encephalopathy syndromes, such as Susak's syndrome. The diagnosis of a certain or probable syndrome includes a detailed medical history, a thorough assessment of all probable explanations of the disease, neurological status, and verification of clinical data by neuroimaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI), fluorescence angiography, and audiometry. The qualification of the form of the disease, the type of course, the severity of the patient's condition enables one to choose the tactics of rational pharmacotherapy.

Keywords: Susak's syndrome, encephalopathy, pharmacotherapy

For citation: Glushchenko V.V., Tikhomirova N.A. Pathogenetic mechanisms of the encephalopathic form of Susak's syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.30-33. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).30-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).30-33)

Синдром Сусака — крайне редкое заболевание, поражающее артериолы улитки, сетчатки и головного мозга, расценивается как васкулит аутоиммунной природы и первоначально относилось к серонегативной форме системного заболевания «красная волчанка» с отрицательной реакцией агглютинации, но затем это предположение не подтвердилось. Впервые этот синдром был описан в 1979 г. доктором Джоном Сусаком (J.O.Susak) в журнале *Neurology*, что отразилось в названии синдрома ретино-кохлео-церебральной васкулопатии, т.е. воспалительного поражения мозговых кровеносных сосудов, а также сетчатки и слухового нерва [1]. В Международную классификацию болезней (МКБ-10) заболевание внесено как M31.9 Некротизирующая васкулопатия неуточненная. Синдром Сусака более распространен среди женщин, чем среди мужчин в соотношении 5:1. Эпидемиология заболевания досконально не изучена, по разным данным в мире зарегистрировано от 100 до 250 случаев синдрома. Известный на сегодняшний день интервал возраста начала заболевания 9-72 года,

но большинство заболевших — женщины возрастной группы 20-40 лет [2].

До сих пор неизвестны причины внезапного развития этой болезни, хотя иногда она возникала после перенесенной вирусной инфекции. Другие известные факторы риска — заместительная гормональная терапия, нарушения функционирования иммунной системы, изменения гормонального фона и реологии крови.

Основой патогенеза синдрома является иммунный ответ организма, по какой-то причине воспринявшего эндотелиальные клетки, сплошным слоем выстилающие кровеносные сосуды улитки внутреннего уха, сетчатки глаза и головного мозга, как антиген. Последствиями этой иммунной атаки становится отек клеток и парциальное или абсолютное расстройство движения крови в артериолах органа.

Синдром Сусака характеризуют три основные проблемы: нарушение функции мозга, частичная или полная окклюзия мелких артерий и капилляров, снабжающих кровью сетчатку (окклюзия артерий сетчатки), и заболевание внутреннего уха (особенно потеря

слуха), поэтому выделяют три основные формы синдрома. В первой форме энцефалопатия — главная проблема. Во второй форме основными проблемами являются окклюзия артерий сетчатки и потеря слуха, а болезни мозга практически отсутствуют. В третьей форме энцефалопатия является основной проблемой вначале, но повторяющиеся эпизоды окклюзии артерий сетчатки становятся основной проблемой после того, как энцефалопатия утихает. Энцефалопатическая форма синдрома Сусака часто проходит в течение 1-3 лет. Другие формы имеют тенденцию к более длительному, более хроническому или более рецидивирующему течению (в течение 3–10 лет или более) [3].

С целью дифференцированного подхода к диагностике данного синдрома клинически проанализирован случай заболевания у пациента 55 лет, который обратился с жалобами на утомляемость, нарушения сна, головокружение; подостро развивающееся выраженное нарушение зрения; грубое снижение слуха с двух сторон; головные боли распирающего характера в затылочной области. Симптомы нарастали в течение 3 месяцев в виде головных болей преимущественно в затылочной области, сопровождающихся рвотой; прогрессировало снижение слуха до двусторонней глухоты; грубое нарушение зрения с отеком дисков зрительных нервов; ухудшение состояния к моменту обращения с появлением эпизодов с частыми приступами. В анамнезе за два года до обращения пациент перенес рак желудка, было выполнено радикальное лечение, проведен курс химиотерапии, но в связи с развитием неврологической симптоматики пациенту выполнялись повторные ЭГДС и колоноскопия, вопрос о рецидиве заболевания снят. Образование пациента высшее — химик, но на момент заболевания не работал. Соматическое состояние удовлетворительное: нормостенического телосложения, повышенного питания, суставы не деформированы, дыхание везикулярное 18 в минуту, границы сердца не изменены, тоны сердца приглушены, ЧСС 74/мин, АД 130/70.

В неврологическом статусе: запахи различает, поля зрения ориентировочно не ограничены; глазодвигательных расстройств нет; расстройств чувствительности на лице нет. Нарушений функции жевательных мышц и их гипотрофий не выявлено. Роговичный рефлекс сохранен D=S. Отмечается гипомимия, но выполнение мимических проб симметрично, нистагма нет, признаков вестибулярной атаксии нет; глотание и фонация сохранены, мягкое нёбо симметрично, глоточные рефлексы симметричны. Отмечается дизартрия и девиация языка вправо. Трофика языка не изменена. Положительны симптомы орального автоматизма: хобоктовы, Маринеско—Радовича. Хватательный рефлекс отрицательный. Сила аксиальной мускулатуры и мышц конечностей достаточная. Патологических стопных знаков нет. Сухожильные рефлексы с рук живые, симметричные с обеих сторон. Сухожильные рефлексы на ногах живые, симметричные с обеих сторон. Ходьба атактическая, по кинестетическому типу, обусловлена сенсорным дефицитом. Поверхностная (болевая, температурная) и глубокая (вибрационная, суставно-мышечное чувство) чувствительность не нарушены. Положитель-

ный симптом Кернига слева. Динамические координаторные пробы (пальце-носовая, пяточно-коленная) выполняет удовлетворительно с двух сторон. В позе Ромберга устойчив. Тазовые функции контролирует.

При офтальмологическом обследовании: OD — амавроз, OS — движений руки как тень. Движение глаз произвольное, содружественное. Зрачки ассиметричны, OD больше OS 1 – 2 мм. Реакция на свет едва заметна. На глазном дне отмечаются трудности при проверке из-за нарушения контакта с пациентом. OD — диск зрительного нерва деколорирован, неровный, ход сосудов слегка извит, макула не просматривается. OS — диск зрительного нерва бледно-розовый, контура почти нет, ход сосудов слегка извит, некоторые артериолы прерывисты, макулярного рефлекса нет, контур fovea смазан. По периферии без особенностей. Заключение сформулировано как: DS — амавроз, частичная атрофия диска зрительного нерва, OS — амблиопия очень высокой степени. Застойный диск зрительного нерва. Ретинопатия.

По заключению сурдолога, верифицированному аудиограммой: левая сенсоневральная тугоухость четвертой степени, правая сенсоневральная глухота.

В анализе крови повышены нейтрофилы до 5,47 тыс/мкл. СОЭ 17 мм/ч. При исследовании спинномозговой жидкости: цвет — бесцветный, прозрачность — полная; содержание белка снижено до 0,02%, глюкозы повышено до 66 мг %; цитоз — 2 клетки в 1 мл³, при микроскопии нейтрофилы — 2, лимфоциты — 4. Атипичные клетки не обнаружены. Грубые диффузные изменения.

На электроэнцефалограмме признаки грубой дисфункции глубинных средних структур мозга с акцентом на лобные отделы с вовлечением левой височной области. МРТ-картина на фоне иммуносупрессивной терапии не вполне специфична. Нельзя исключить SUSAC синдром. Менее вероятен системный люпусный эртематоз. При компьютерной томографии выявлен участок кистозно-глиозной трансформации на границе лобно-теменных долей слева. Арахноидальная киста в задней черепной ямке. Умеренная внутрижелудочковая гидроцефалия. Сглаженность борозд больших полушарий головного мозга. Атеросклероз церебральных артерий. Так, топический диагноз по сенсоневральной тугоухости, двустороннем поражении слуховых путей в стволе мозга, переднего отдела зрительного нерва, менингизм и очаговая неврологическая симптоматика (дизартрия, нарушение походки, судороги) указывают на основные признаки синдрома Сусака в виде двусторонней нейросенсорной тугоухости, ишемической ретинопатии и подострой энцефалопатии. Однако на ранних стадиях могут присутствовать не все признаки данной триады, что значительно осложняет диагностику.

При проведении инструментальной диагностики обращают на себя внимание множественные очаги, в отличие от системных васкулитов накапливающие контраст, в перивентрикулярной зоне, мозжечке и мозолистом теле, единичные очаги в сером веществе головного мозга. Отсутствие очагов в спинном мозге позволяет проводить диффдиагностику с рассеянным склерозом.

Изменения сосудов сетчатки с признаками окклюзии артериол и без признаков демиелинизирующих процессов тоже характерны для синдрома Сусака. Следует отметить, что у обследованного пациента головные боли (в том числе мигреноподобные) предшествовали развитию других симптомов, таких как окклюзия ответвленной артерии сетчатки, при которой пациент заметил «темное пятно» или «черную область» в поле зрения, а затем описывал как занавес или тень, опущенную над частью своего зрения. Потеря слуха возникла относительно внезапно и с учетом тяжести случая необходима кохлеарная имплантация. Известно, что энцефалопатическая форма заболевания обычно купируется самостоятельно, но для этого может потребоваться много времени. Она может повториться и длиться 1-3 года, в течение которых люди могут испытывать колебания уровня симптомов (рецидивирующий-ремиттирующий тип течения) [1].

В плане дифференциальной диагностики следует помнить, что энцефалопатическую форму синдрома Сусака можно ошибочно принять за рассеянный склероз (РС) или острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ). Когда синдром Сусака проявляется в основном потерей слуха, шумом в ушах и головокружением, следует дифференцировать с болезнью Меньера. При рассеянном склерозе течение заболевания вариабельное, т.е. он может прогрессировать, рецидивировать, ослабевать или стабилизироваться. Демиелинизирующие бляшки или пятна, разбросанные по центральной нервной системе, нарушают способность нервов к коммуникации (нейротрансмиссию) и могут вызывать широкий спектр неврологических симптомов, включая нарушение речи, онемение или покалывание в конечностях и затруднения при ходьбе. Также может присутствовать дисфункция мочевого пузыря и кишечника.

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) может возникнуть спонтанно, но обычно после вирусной инфекции. Симптомы ОДЭМ обычно развиваются быстро и могут включать жар, головные боли, рвоту и утомляемость. Потеря зрения также может произойти из-за воспаления зрительного нерва. Болезнь Меньера характеризуется периодически приступами головокружения; колеблющейся, прогрессирующей, низкочастотной потерей слуха; звоном в ушах (тиннитус); и ощущением полноты или давления в ухе. Заболевание обычно поражает только одно ухо. Как и при синдроме Сусака, потеря слуха при болезни Меньера вызвана повреждением улитки.

В проанализированном клиническом случае синдром Сусака был определен по симптоматической триаде: нейросенсорное снижение слуха с обеих сторон; периодически появляющаяся пелена, затуманивание перед обоими глазами, двоение, кратковременная слепота, парацентральные скотомы в поле зрения, стойкое снижение зрения (ишемическая ретинопатия); утомляемость и нарушение сна, слабость и головокружение, сильные головные боли, судороги и вегетативные расстройства (симптомы подострой энцефалопатии). По литературным данным ранние стадии заболевания не всегда характеризуются наличием всех симптомов. Первые признаки развития синдрома

примерно у 90% больных проявлялись в виде расстройства зрения, около 70% жаловались на нарушение слуха. Меньше половины пациентов при дебюте заболевания обращались по поводу головокружения. Частичная потеря слуха и зрения, сильная головная боль и светобоязнь — весьма распространенные жалобы, с которыми обращаются к врачу на начальных стадиях болезни.

Характерно, что на магниторезонансной томограмме заметны множественные очаги, аккумулирующие контраст в белом веществе головного мозга, мозжечке и мозолистом теле, одиночные — в сером, что не сопровождается другими видами васкулитов. Сосудистые трансформации в сетчатке с симптомами окклюзии артериол и отсутствием демиелинизации также свойственны данной патологии. В литературе известны эпизоды внезапного регресса заболевания, протекавшего без какой-либо терапии.

Анализ крови при синдроме Сусака от других васкулитов отличает отсутствие каких-либо изменений. Также инструментальная диагностика (УЗИ, доплерография) не выявляет системных сосудистых нарушений. При магниторезонансной томографии мелкоочаговые поражения белого вещества головного мозга вдоль боковых отделов желудочков, а также мозолистого тела и мозжечка, подобны повреждениям при рассеянном склерозе, но встречаются и одиночные зоны, в которых скапливается контрастный маркер. Такое контрастирование нетипично для системной красной волчанки. На томограмме больных с синдромом Сусака изредка видны МРТ-очаги в сером веществе мозга, однако, в противоположность рассеянному склерозу, они никогда не располагаются в спинном мозге. Для исследования состояния сетчатки в современной диагностике применяют инструментальные методы: электроретинографию, электроокулографию, офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию и регистрацию вызванных зрительных потенциалов коры головного мозга. При этом обнаруживается расширение артериол сетчатки, микроаневризмы, телеангиэктазии. Часто встречаются мелкие ретинальные кровоизлияния, сопровождающиеся отеком в области микроангиопатий, вызванные увеличением проницаемости сосудистых стенок. Нарушения слуха выявляются с помощью отоакустической эмиссии, изучения стволых аудиоторных вызванных потенциалов, других отоневрологических обследований. Вероятность синдрома Сусака повышается, когда у пациента присутствует один или несколько компонентов клинической триады (энцефалопатия, окклюзия артерий сетчатки, потеря слуха) [1]. Диагноз определенного или вероятного синдрома Сусака основывается на наличии как минимум двух компонентов триады и документальных свидетельствах типичных поражений мозолистого тела при МРТ головного мозга. Процесс постановки диагноза включает в себя подробный анамнез пациента, тщательную оценку всех вероятных объяснений болезни и множество специализированных тестов, в том числе магнитно-резонансную томографию (МРТ), флуоресцентную ангиографию и аудиограмму.

Таким образом, для постановки диагноза синдрома Сусака необходимо полное неврологическое и

офтальмологическое обследование. Неврологическое обследование может выявить симптомы и/или признаки дисфункции мозга. Обследование глаз должно включать проверку поля зрения, чтобы определить, есть ли окклюзия артерий сетчатки у пациента. МРТ использует магнитное поле и радиоволны для получения изображений поперечного сечения отдельных органов и тканей тела. У больных с синдромом Сусака МРТ обычно показывает характерные изменения в головном мозге, особенно в мозолистом теле. Наиболее характерной аномалией МРТ является наличие поражений («комки» или «дырки») в центральной части мозолистого тела. Эти поражения лучше всего видны на сагиттальных изображениях T2 FLAIR мозолистого тела.

Людям с подозрением на синдром Сусака необходима флюоресцентная ангиограмма (ФА), даже если у них нет глазных симптомов. Флуоресцентная ангиография — это глазной тест, в котором используется специальный краситель и камера для оценки кровотока (кровообращения) в сетчатке. При расстройстве аномалии ФА включают: свидетельство частичной или полной окклюзии артерии сетчатки; гиперфлуоресценция стенок сосудов (повышенная интенсивность окрашивания стенок сосудов красителем); утечка красителя; и хронические изменения на периферии (выпадение капилляров, неоваскуляризация, микроаневризмы) с возможностью кровоизлияния в стекловидное тело.

Все пациенты с подозрением на синдром Сусака должны пройти аудиограмму, даже если они не заметили никаких проблем внутреннего уха.

Трудность постановки диагноза усугубляется тем фактом, что любой из компонентов клинической триады может быть первым и единственным, присутствующим, когда пациенты впервые обращаются за медицинской помощью. Это способствует вероятному занижению сведений о расстройстве [1]. Хотя синдром Сусака иногда может спонтанно исчезнуть, необходимо раннее, достаточно агрессивное и должным образом длительное лечение, пока болезнь активна, чтобы избежать или минимизировать потенциальное необратимое повреждение мозга, сетчатки и внутреннего уха.

Двумя основными методами терапии в настоящее время являются препараты, подавляющие активность иммунной системы (иммунодепрессанты) — кортикостероиды (например, преднизон) и внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ). Метилпреднизолон абсорбируется медленнее и действует продолжительнее, чем гидрокортизон и преднизолон. Средняя дозировка составляет от 4 до 48 мг в сутки. Продолжительную терапию препаратом (для снижения побочных действий и максимальной эффективности) проводят по схеме: утренний прием через сутки удвоенной суточной дозировки. При продолжительном применении лекарства производят постепенную отмену с поэтапным снижением дозировки. При тяжелых формах заболевания в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном (капельное введение сверхвысоких доз гормонов на протяжении нескольких дней) применялись цитостатики — лекарственные средства, ингибирующие процесс патологического деления клеток. Например, азатиоприн — иммунодепрессант, одновременно оказывающий некоторое

подавляющее деление клеток действие. Прием пероральный, суточную дозировку рассчитывают как 1,5–2 мг на 1 кг веса тела и делят на два или четыре приема. Все формы требуют иммунодепрессивного лечения, пока болезнь активна. Дополнительные препараты, которые использовались для лечения пациентов с синдромом Сусака, включают микофенолат мофетил (Селлсепт), азатиоприн (Имуран), циклофосфамид, ритуксимаб и анти-ФНО терапию.

Выбор лечения зависит от тяжести заболевания, но в настоящее время нет общепринятого алгоритма лечения синдрома. Заболевание обычно проходит через 2–4 года. Сообщалось о поздних рецидивах через десятилетия. Однако даже при недолгом течении заболевания, зрение и слух могут не восстановиться [4].

Заключение

Таким образом, патогенетический вариант анализа клинического случая редкого неврологического синдрома позволяет дополнить диагностические возможности выявления традиционной топической очаговой неврологической симптоматики подробной дифференциальной квалификацией невропатологического статуса. Это дает возможность выработать алгоритм узнавания и тактики исследования редких энцефалопатических синдромов, таких как синдром Сусака. Среди рекомендуемых методических подходов целесообразно использовать максимально возможный подробный анамнез заболевания, тщательную оценку всех вероятных объяснений болезни, а невропатологический синдром необходимо верифицировать клинико-динамическими данными лабораторных и нейровизуальных методов исследования, особенно таких, как магнитно-резонансная томография (МРТ), флюоресцентная ангиография, компьютерная аудиометрия. Квалификация формы заболевания, типа течения, тяжести состояния у пациента позволяет подобрать тактику рациональной фармакотерапии, что определяет реабилитационный потенциал и прогноз.

1. Carcia-Carrasco M., Mendoza-Pinto C., Cervera P.R. Diagnosis and classification of Susac syndrome // *Autoimmunity Reviews*. 2014. V.13. Is.4-5. P.347-350.
2. Бекетова Т.В., Коновалов Р.Н. Синдром Сусака (ретинокохлео-церебральная васкулопатия) // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т.56(2). С.249-252.
3. Olszanecka-Glinianowicz M, Hrycek A. Susac syndrome as an example of a rare vasculopathy // *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej*. 2009. V.119 (1-2). P.80-83.
4. Vodopivec I., Prasad S. Treatment of Susac Syndrome // *Curr Treat Optics Neurol*. 2016. V.18 (1). P.3.

References

1. Beketova T.V., Kononov R.N. Sindrom Susaka (retinokohleo-tserebral'naya vaskulopatiya) [Susac's syndrome (retino-cochleo-cerebral vasculopathy)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 2018, pp.249-252.
2. Olszanecka-Glinianowicz M, Hrycek A. Zespół Susaca – przykład rzadko spotykanej vaskulopatii. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2009, vol. 119, pp.80-82
3. Carcia-Carrasco M., Mendoza C., Cervera P.R. Diagnosis and classification of Susac syndrome *Autoimmunity Reviews*, 2014, vol. 13, iss.4-5, pp.347-350.
4. Vodopivec I., Prasad S. Treatment of Susac Syndrome. *Curr Treat Optics Neurol.*, 2016, vol.18 (1), p.3.

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ВЛАГАЛИЩА

М.В.Коновалова, И.Н.Воробцова, В.В.Васильев, Л.В.Курдынко, С.А.Ярошенко

INFLUENCE OF LOCAL HYPOXIA ON THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF VAGINAL INFECTIOUS PATHOLOGY

M.V.Konovalova, I.N.Vorobtsova, V.V.Vasiliev, L.V.Kurdynko, S.A.Yaroshenko

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, marinavladi73@mail.ru

Проведен анализ результатов лечения инфекционной патологии влагалища у 162 женщин, в зависимости от локальной гипоксии стенок влагалища, с хроническими инфекционными заболеваниями влагалища (хронический кольпит — 84, бактериальный вагиноз — 78 женщин). Все участницы исследования подписали информированное согласие и дополнительное двухстороннее соглашение о неразглашении личных данных и особенностей проведения программы исследования. В зависимости от содержания кислорода в стенке влагалища больных разделили на 2 группы. В I группу вошли 88 женщин, у которых коэффициент содержания кислорода в стенке слизистой оболочки влагалища ($K_{\text{слиз}}\%$) превышал 97%. Во II группу вошли 74 женщины, у которых коэффициент содержания кислорода в стенке слизистой оболочки влагалища ($K_{\text{слиз}}\%$) был ниже, чем 97%. Соответственно, в I группе $K_{\text{слиз}}\%$ составил $98,3 \pm 0,2\%$, а во II — $96,9 \pm 0,3\%$, при этом различия в показателях коэффициента $K_{\text{слиз}}\%$, отражающего содержание кислорода в стенке влагалища, были достоверными ($P < 0,05$). Установлено, что на фоне локальной гипоксии через 14 суток после завершения лечения достоверно чаще в материале из влагалища обнаруживался лейкоцитоз ($P < 0,05$), а частота выявления «ключевых клеток» в материале из влагалища, количество которых превышало допустимый порог в 3%, во II группе, где имела место локальная гипоксия, была достоверно больше, чем в I ($P < 0,05$). Перспективным направлением дальнейших исследований представляется оценка эффективности применения общей и локальной озонотерапии, обеспечивающей снижение интенсивности гипоксии, в сочетании с лимфогенным введением антибиотиков при лечении инфекционной патологии влагалища на фоне локальной гипоксии и локального иммунодефицита.

Ключевые слова: гинекологическая инфекция, хронический кольпит, бактериальный вагиноз, локальная гипоксия, локальный иммунодефицит

Для цитирования: Коновалова М.В., Воробцова И.Н., Васильев В.В., Курдынко Л.В., Ярошенко С.А. Влияние локальной гипоксии на эффективность лечения инфекционной патологии влагалища // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.34-37. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).34-37](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).34-37)

The analysis of the results of treatment of infectious vaginal pathology in 162 women, depending on the local hypoxia of the vaginal walls, was carried out. With chronic infectious diseases of the vagina (chronic colpitis — 84, bacterial vaginosis — 78 women). All study participants signed informed consent and an additional bilateral agreement on non-disclosure of personal data and the specifics of the study program. Depending on the oxygen content in the vaginal wall, the patients were divided into 2 groups. Group I included 88 women, whose coefficient of oxygen content in the vaginal mucosa wall ($K_{\text{mucus}}\%$) exceeded 97.0%. Group II consisted of 74 women, whose coefficient of oxygen content in the wall of the vaginal mucosa ($K_{\text{mucus}}\%$) was lower than 97.0%. Accordingly, in group I $K_{\text{mucus}}\%$ was $98.3 \pm 0.2\%$, and in group II — $96.9 \pm 0.3\%$, while the differences in the coefficient $K_{\text{mucus}}\%$, reflecting the oxygen content in the vaginal wall, were significant ($P < 0.05$). It was found that against the background of local hypoxia 14 days after the completion of treatment, leukocytosis was significantly more often detected in the material from the vagina ($P < 0.05$), and the frequency of detecting “key cells” in the material from the vagina, the number of which exceeded the permissible threshold of 3.0 % in group II, where local hypoxia took place, was significantly higher than in group I ($P < 0.05$). Evaluation of the effectiveness of general and local ozone therapy, which provides a decrease in the intensity of hypoxia, in combination with lymphogenous administration of antibiotics, in the treatment of infectious vaginal pathology against the background of local hypoxia and local immunodeficiency, is a promising direction for further research.

Keywords: gynecological infection, chronic colpitis, bacterial vaginosis, local hypoxia, local immunodeficiency

For citation: Konovalova M.V., Vorobtsova I.N., Vasiliev V.V., Kurdynko L.V., Yaroshenko S.A. Influence of local hypoxia on the effectiveness of treatment of vaginal infectious pathology // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.34-37. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).34-37](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).34-37)

Несмотря на развитие медицины и фармакологии, прогрессивный рост инфекционной патологии распространяется на все органы и системы организма человека, в то время как результаты лечения остаются на недостаточно высоком уровне. При этом частота

гинекологической патологии, в том числе инфекционных заболеваний влагалища, неуклонно растет, что имеет не только медицинское, но и социальное, демографическое и психологическое значение, по сути, охватывая все сферы жизнедеятельности человека [1,2].

Отличительной особенностью инфекционной патологии влагалища является изменение этиологического фактора, когда приоритетную роль играет условно-патогенная микрофлора. Более того, значительно возросла роль анаэробных микроорганизмов, что характерно для локального дефицита обеспечения слизистой оболочки влагалища кислородом и вероятности нарушения регионарной микроциркуляции.

Следует отметить, что поскольку условно-патогенная микрофлора имеет низкую вирулентность и реализует свои патогенные свойства в условиях снижения резистентности слизистой оболочки к бактериальной агрессии, течение инфекционной патологии влагалища стало протекать на фоне снижения интенсивности клинической манифестации заболевания и склонности его перехода в хронические формы [3,4]. В свою очередь, это оказывает отрицательное влияние на реализацию репродуктивной функции женщины и возрастание вероятности развития бесплодия в браке [2,5]. При этом следует учитывать, что после родов может отмечаться нисходящее поступление инфекции, в первую очередь анаэробной микрофлоры, из матки во влагалище [6].

Соответственно, на фоне снижения эффективности лечения инфекционной патологии влагалища более пристальное внимание следует уделить локальной кислородтранспортной функции микроциркуляции, нарушение которой, с одной стороны, создает предпосылки для локального иммунодефицита слизистой оболочки влагалища [7,8], а с другой — обеспечивает благоприятные условия для размножения анаэробной микрофлоры. Остается недооцененной интерпретация роли анаэробной микрофлоры [9,10].

Таким образом, исследования, направленные на изучение роли локальной гипоксии влагалища в эффективности лечения инфекционной патологии и изменении резистентности ее слизистой оболочки к бактериальной агрессии, имеют не только теоретическое, но и практическое значение.

Материалы и методы исследования

В основу нашей работы был положен анализ результатов лечения 162 женщин с хроническими инфекционными заболеваниями влагалища (хронический кольпит — 84, бактериальный вагиноз — 78 женщин). Все участницы исследования подписали информированное согласие и дополнительное двухстороннее соглашение о неразглашении личных данных и особенностей проведения программы исследования.

В зависимости от содержания кислорода в стенке влагалища больных разделили на 2 группы.

В I группу вошли 88 женщин, у которых коэффициент содержания кислорода в стенке слизистой оболочки влагалища ($K_{\text{слиз\%}}$) превышал 97%.

Во II группу вошли 74 женщины, у которых коэффициент содержания кислорода в стенке слизистой оболочки влагалища ($K_{\text{слиз\%}}$) был ниже, чем 97%.

Соответственно, в I группе $K_{\text{слиз\%}}$ составил $98,3 \pm 0,2\%$, а во II — $96,9 \pm 0,3\%$, при этом различия в показателях коэффициента $K_{\text{слиз\%}}$, отражающего со-

держание кислорода в стенке влагалища были достоверными ($P < 0,05$).

Таким образом, критерием для распределения больных по группам являлись показатели коэффициента $K_{\text{слиз\%}}$, нормальные показатели которого в стенке влагалища соответствуют 97% и более [11].

Коэффициент $K_{\text{слиз\%}}$ рассчитывают по формуле:

$$K_{\text{слиз\%}} = \frac{pO_{2\text{слиз}}}{pO_{2\text{дигит}}} \times 100\%,$$

где $pO_{2\text{слиз}}$ — содержание кислорода в стенке влагалища, $pO_{2\text{дигит}}$ — содержание кислорода на II пальце правой кисти.

По возрасту, структуре инфекционной патологии влагалища, длительности заболевания, данным акушерского и гинекологического анамнеза, сопутствующей патологии исследуемые группы достоверно между собой не различались ($P > 0,05$).

Критериями оценки эффективности стандартного лечения, рекомендованными для лечения инфекционной патологии влагалища с учетом особенностей ассоциации микроорганизмов и чувствительности к антибактериальным препаратам, являлись наличие клинической симптоматики через 14 суток после лечения и результаты микроскопического исследования мазка из влагалища с обязательной оценкой локального иммунодефицита, при котором количество «ключевых клеток» в исследуемом материале не превышает 3% [8].

Статистическую обработку и оценку полученных результатов лечения в исследуемых группах и достоверность различий между ними проводили с использованием методов вариационной статистики по Стьюденту.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ клинической симптоматики инфекционной патологии влагалища показал, что через 14 суток после лечения (табл.1) на фоне локального дефицита кислорода во II группе клиническая манифестация патологии влагалища выявлялась достоверно чаще, чем в I ($P < 0,05$).

Таблица 1
Сравнительный анализ клинической симптоматики через 14 суток после лечения в исследуемых группах

Исследуемые показатели	I группа (n = 88)		II группа (n = 74)	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Гнойные выделения из влагалища	10	$11,4 \pm 3,3$	26	$35,1 \pm 5,5^*$
Зуд и жжение вульвы /влагалища	7	$7,9 \pm 2,7$	23	$31,1 \pm 5,3^*$
Умеренная гиперемия стенок влагалища	11	$12,5 \pm 3,4$	27	$36,5 \pm 5,6^*$
Тазовые боли вечером	6	$6,8 \pm 2,5$	14	$18,9 \pm 4,4$
Боли в промежности вечером	4	$4,5 \pm 2,1$	17	$22,9 \pm 4,8^*$

* — достоверность различий по сравнению с I группой

Соответственно, локальная гипоксия слизистой оболочки влагалища создавала предпосылки для снижения эффективности лечения инфекционной патологии и рецидива патологического процесса.

В связи с этим особый интерес представляло микроскопическое исследование материала из влагалища, в частности оценка количественных показателей «ключевых клеток», отражающих наличие либо отсутствие локального иммунодефицита слизистой оболочки влагалища (табл.2).

Таблица 2

Сравнительный анализ результатов микроскопического исследования материала из влагалища через 14 суток после лечения в исследуемых группах

Исследуемые показатели	I группа (n = 88)		II группа (n = 74)	
	Абс.	M±m%	Абс.	M±m%
Лейкоцитоз в выделениях	12	13,6±3,5	25	33,8±5,4*
Патогенная флора в выделениях	3	3,4±1,8	12	16,2±4,2
Ключевые клетки в выделениях (%)	7	7,9±2,7	28	27,8±5,6*

* — достоверность различий по сравнению с I группой

Установлено, что во II группе на фоне локальной гипоксии через 14 суток после завершения лечения достоверно чаще в материале из влагалища выявлялся лейкоцитоз ($P < 0,05$), что свидетельствовало о рецидиве воспалительного процесса во влагалище. При этом частота выявления патогенной микрофлоры в материале из влагалища во II группе недостоверно превышала показатели в I ($P > 0,05$).

Особого внимания заслуживает то, что частота выявления в материале из влагалища «ключевых клеток», количество которых превышало допустимый порог в 3%, во II группе, где имела место локальная гипоксия, была достоверно больше, чем в I ($P < 0,05$).

Таким образом, локальная гипоксия слизистой оболочки при инфекционной патологии влагалища имеет патогенетически важное значение, поскольку на ее фоне отмечается развитие локального иммунодефицита, что негативно влияет на результаты лечения и увеличивает риск рецидива патологического процесса. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется оценка эффективности применения общей и локальной озонотерапии [12], обеспечивающей снижение интенсивности гипоксии, в сочетании с лимфогенным введением антибиотиков [13] при лечении инфекционной патологии влагалища на фоне локальной гипоксии и локального иммунодефицита.

вагинозе // International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии. 2019. Т.2. №3. С.16-20.

- Krauss-Silva L., Almada-Horta A., Alves M.B. et al. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population // BMC Pregnancy Childbirth. 2014. V.14. Article number: 107. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-107>
- Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? // Sex Transm Dis. 2013. №40 (2). P.117-122. DOI: <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b>
- Tsevat D.G., Wiesenfeld H.C., Parks C., Peipert J.F. Sexually transmitted diseases and infertility // Am J Obstet Gynecol. 2017. №216 (1). P.1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.008>
- Коновалова М.В., Воробцова И.Н., Васильев В.В. и др. Патогенетические особенности транспортировки кишечной микрофлоры в матку после родов // International Journal of Medicine and Psychology / Международный журнал медицины и психологии. 2021. Т.4. №1. С.154-159.
- Тюрин Ю.А., Шапкина Е.И., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С. Особенности мукозального иммунитета и состояния бактериоценоза при различных формах аллергического ринита // Казанский медицинский журнал. 2013. Т.94. №5. С.766-770. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ1940>
- Патент РФ №2732681. Способ диагностики локального иммунодефицита слизистых оболочек / С.А.Салехов, Н.Н.Максимюк, Р.С.Бегимбетова и др. Заявл. 28.04.2020. Опубл. 21.09.2020. Бюл. №27. 8 с.
- Жукембаева А.М., Дергунов А.В., Алиманова Ж.М. и др. Патогенетические особенности развития инфекционной патологии влагалища на фоне хронической венозной и лимфогенозной недостаточности // International journal of medicine and psychology. 2019. Т.2. №4. С.142-146.
- Салехов С.А., Жукембаева А.М., Ибраева О.Ш. и др. Патогенетическое значение лимфогенозной недостаточности в развитии дисбиоза влагалища // Вестник НовГУ. 2018. №2(108). С.60-62.
- Патент РФ №2675199 С1. Способ прогнозирования результатов лечения инфекционной патологии слизистой оболочки / С.А.Салехов, А.М.Жукембаева, Р.С.Бегимбетова и др. Заявл.14.05.2018. Опубл. 17.12.2018. Бюл. №35. 7 с.
- Коновалова М.В., Рухляда Н.Н., Воробцова И.Н. и др. Патогенетическое обоснование локального применения озонированных растворов при лечении инфекционной патологии влагалища // Вестник НовГУ. Сер.: Мед. науки. 2020. №1(117). С.47-49.
- Гайдуков С.Н., Коновалова М.В., Воробцова И.Н., Либов Т.А. Патогенетическое обоснование лимфогенной антибиотикотерапии после эмболизации маточных артерий при миоме матки // Вестник НовГУ. Сер.: Мед. науки. 2018. № 5(111). С.23-26.

References

- Bingbing Xiao, Xiaoxi Niu, Na Han, et al. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora // Scientific Reports. 2016. V.6. Article number: 26674. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep26674>
- Salimova S.S., Zhubaeva G.S., Zhukembaeva A.M. Lokal'naya endogennaya intoksikatsiya pri bakterial'nom vaginoze [Local endogenous intoxication in bacterial vaginosis]. International Journal of Medicine and Psychology, 2019, vol. 2, no.3, pp.16-20.
- Krauss-Silva L., Almada-Horta A., Alves M.B., et al. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, vol.14, article number:107. DOI:10.1186/1471-2393-14-107
- Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? Sex Transm Dis., 2013, v.40(2), p.117-122. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b

- Bingbing Xiao, Xiaoxi Niu, Na Han et al. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora // Scientific Reports. 2016. V.6. Article number: 26674. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep26674>
- Салимова С.С., Жубаева Г.С., Жукембаева А.М. и др. Локальная эндогенная интоксикация при бактериальном

5. Tsevat D.G., H.C. Wiesenfeld, C. Parks, J.F. Peipert Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol.*, 2017, no.216 (1), pp. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.008
6. Konovalova M.V., Vorobtsova I.N., Vasil'ev V.V. Patogeneticheskie osobennosti transportirovki kishchnoy mikroflory v matku posle rodov [Pathogenetic features of the transportation of intestinal microflora into the uterus after birth]. *International Journal of Medicine and Psychology*, 2021, vol.4, no.1, pp.154-159.
7. Tyurin Yu.A. et al. Osobennosti mukozal'nogo immuniteta i sostoyaniya bakteriotsenoza pri razlichnykh formakh allergicheskogo rinita [Peculiarities of mucosal immunity and state of bacteriocenosis in various forms of allergic rhinitis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, v.94, no.5, p.766-770.
8. Salekhov S.A., Maksimuk N.N., Begimbetova R.S. et al. Sposob diagnostiki lokal'nogo immunodefitsita slizistyykh obolochek [A method of diagnostics of local immunodeficiency of mucous membranes]. Patent RF no. 2732681, 2020.
9. Zhukembayeva A.M., Dergunov A.V., Alimanova ZH.M. i dr. Patogeneticheskiye osobennosti razvitiya infektsionnoy patologii vlagalishcha na fone khronicheskoy venoznoy i limfovenoznoy nedostatochnosti [Pathogenetic features of the development of infectious pathology of the vagina against a background of chronic venous and lymphovenous insufficiency]. *International journal of medicine and psychology*, 2019, vol.2, no. 4, pp.142-146.
10. Salekhov S.A., Zhukembaeva A.M., Ibraeva O.Sh. Patogeneticheskoe znachenie limfovenoznoy nedostatochnosti v razvitiy disbioza vlagalishcha [Pathogenic importance of lymphovenous insufficiency in the development of vaginal dysbiosis]. *Vestnik NovSU*, 2018, no.3, pp.61-64.
11. Salekhov S.A., Zhukembaeva A.M., Begimbetova R.S., et al. Sposob prognozirovaniya rezul'tatov lecheniya infektsionnoy patologii slizistoy obolochki [A method of predicting the results of treatment of infectious mucosal pathology]. Patent RF, no.RU 2675199 C1, 2018.
12. Konovalova M.V., Rukhlyada N.N., Vorobtsova I.N. Patogeneticheskoe obosnovanie lokal'nogo primeneniya ozonirovannykh rastvorov pri lechenii infektsionnoy patologii vlagalishcha [Pathogenetic substantiation of local use of ozonized solutions in treatment of infectious vaginal pathology]. *Vestnik NovSU*, 2020, no.1(117), pp.47-49.
13. Gaydukov S.N., Konovalova M.V., Vorobtsova I.N., et al. Patogeneticheskoe obosnovanie limfogennoy antibiotikoterapii posle embolizatsii matochnykh arteriy pri miome matki [Pathogenetic substantiation of lymphogenic antibiotic therapy after embolization of uterine arteries in uterine myoma]. *Vestnik NovSU*, 2018, no.5(111), pp.23–26.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА ПРИ КАРАНТИНЕ ПО ПОВОДУ COVID-19 НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ СПЕРМЫ

И.А.Мельников, С.А.Салехов*, С.Н.Гайдуков**, И.А.Корабельникова***

IMPACT OF PSYCHOLOGICAL STRESS IN COVID-19 QUARANTINE ON SPERM FERTILITY

I.A.Melnikov, S.A.Salekhov*, S.N.Gaidukov**, I.A.Korabelnikova***

Институт репродуктивной медицины, Алматы, Республика Казахстан

**Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ssalekhov@mail.ru*

***Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет*

****Учебно-научный центр психологии Новосибирского государственного университета*

Проведено исследование изменение фертильности спермы под воздействием психологического стресса на фоне карантина из-за COVID-19 у 46 мужчин, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения с предварительными показателями нормоспермии. До и после карантина у всех участников исследования ПЦР-тест на наличие COVID-19 был отрицательным. Сравнительный анализ результатов теста Спилберга—Ханина показал, что на фоне карантина отмечалось достоверное увеличение уровня ситуативной тревожности. Увеличение интенсивности психологического стресса сопровождалось достоверным уменьшением не только количества сперматозоидов в эякуляте ($P < 0,05$), но и количества нормальных сперматозоидов ($P < 0,05$). Более того, достоверно уменьшилось как количество прогрессивно-подвижных ($P < 0,05$), так и общее количество подвижных спермиев ($P < 0,05$), что свидетельствовало о снижении фертильности спермы на фоне психологического стресса из-за карантинных мероприятий по поводу COVID-19. Представляется перспективным продолжить исследования в этом направлении.

Ключевые слова: психологический стресс, ситуативная тревожность, фертильность спермы, карантин, COVID-19

Для цитирования: Мельников И.А., Салехов С.А., Гайдуков С.Н., Корабельникова И.А. Влияние психологического стресса при карантине по поводу COVID-19 на фертильность спермы // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.38-41. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).38-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).38-41)

A study was carried out on the change in sperm fertility in 46 men included in the in vitro fertilization program with preliminary indicators of normospermia under the influence of psychological stress against the background of COVID-19 quarantine. Before and after quarantine, all study participants had a negative PCR test for COVID-19. A comparative analysis of the Spielberger-Khanin test results showed that against the background of quarantine, there was a significant increase in the level of situational anxiety. An increase in the intensity of psychological stress was accompanied by a significant decrease not only in the number of sperm in the ejaculate ($P < 0.05$), but also in the number of normal sperm ($P < 0.05$). Moreover, there was a significant decrease in both the number of progressively motile ($P < 0.05$) and the total number of motile sperm ($P < 0.05$), which indicated a decrease in sperm fertility against the background of psychological stress against the background of quarantine measures for COVID-19. It seems promising to continue research in this direction.

Keywords: psychological stress, situational anxiety, sperm fertility, quarantine, COVID-19

For citation: Melnikov I.A., Salekhov S.A., Gaidukov S.N., Korabelnikova I.A. Impact of psychological stress in COVID-19 quarantine on sperm fertility // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.38-41. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).38-41](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).38-41)

Модификация образа жизни и адаптация к нему ознаменовались эволюцией стресса, а соответственно, и внешних факторов воздействия на организм человека. Так, на смену доминированию повреждающих физических факторов пришли ситуации, не оказывающие непосредственно травмирующего воздействия, но субъективно воспринимаемые как реальная угроза жизни и здоровья [1,2].

По сути, появились психологические факторы воздействия, воспринимаемые как угроза физического уничтожения, при резком снижении числа таких ситуаций. При этом биологическое реагирование на них, согласно концепции об общем адаптационном синдроме Г.Селье (1935), осталось однотипным [3].

С позиции биопсихосоциального существования человека появился дополнительный фактор — социальная иммобилизация, обусловленная необходимостью следования социально приемлемым нормам и правилам [4]. Другими словами, социальная иммобилизация (социальное обездвиживание) привела к замене активной реакции на стрессор в формате «борьба-бегство» [5,6] на пассивное реагирование в виде «замирания», когда подавляется моторная активность и агрессия, а поведение обусловлено следованием морально-этическим нормам и этикету [4].

Соответственно, изменение образа жизни неизбежно приводит к появлению новых стрессоров и адаптации к их действию [7,8]. Именно таким факто-

ром стало введение в начале 2020 г. карантинных мероприятий, обусловленных пандемией COVID-19, изменивших образ жизни населения планеты, что усугубилось интенсивным психологическим воздействием на фоне массовой истерии в средствах массовой информации [9,10].

Учитывая, что мужской фактор имеет большое значение в этиопатогенезе бесплодного брака, в нашей работе мы сконцентрировали фокус внимания на изучении влияния психологического стресса, обусловленного карантином по поводу COVID-19, на фертильность спермы мужчин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель работы: оценить влияние психологического стресса, обусловленного карантином по поводу COVID-19, на фертильность спермы мужчин в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы исследования

Наше исследование основано на анализе изменений результатов психологического тестирования и показателей спермограммы до и после карантина по поводу COVID-19 у 46 мужчин, включенных в программы ВРТ. Все участники исследования подписали информированное согласие и дополнительно — соглашение о неразглашении личных данных.

Теоретическим обоснованием для проведения исследования являлось то, что под воздействием психологических стрессоров происходит активация симпатoadреналовой системы, приводящей к периферическому ангиоспазму. При этом развивающаяся вегетативная дисфункция характеризуется симпатикотонией и гиперсимпатикотонией, что приводит к ишемии и гипоксии тканей, создающих предпосылки для перехода на локальный анаэробный катаболизм и развития оксидативного стресса.

Соответственно, рассматривая психологический стресс как фактор активации симпатoadреналовой системы, необходимо учитывать, что оксидативный стресс и дисфункции митохондрий играют приоритетную роль в нарушении фертильности спермы [11,12].

Критериями для анализа являлись результаты теста на ситуативную тревожность Спилберга—Ханина и результаты спермограммы до и после карантина по поводу COVID-19.

Карантин по поводу COVID-19 продолжался с 18.03.2020 г. по 28.08.2020 г., когда был разрешен амбулаторный прием в медицинских учреждениях. Забор материала для исследования и психологическое тестирование были произведены не менее чем за 10 суток до введения карантина и через 10-30 суток после завершения карантина.

Особого внимания заслуживает то, что после завершения карантина в августе 2020 г. всем участникам исследования проводили ПЦР-тест материала из носа и ротоглотки на наличие COVID-19 и параллельно определение антител к коронавирусной инфекции (IgM и IgG). Обследованные с положительными результатами исследования на наличие COVID-19 (ПЦР-тест) и/или антител IgM и IgG к нему в сыворотке крови, свидетельствующих о перенесенной

коронавирусной инфекции, в данной работе не рассматривались.

Тестирование для определения уровня ситуативной тревожности по Спилбергу—Ханину заключается в анализе результатов, основанных на выраженных в баллах ответах на 20 вопросов. При этом количество баллов может варьировать от 20 до 80, что соответствует разному уровню ситуативной тревожности:

1. Низкий уровень — ≤ 30 баллов.
2. Умеренный — в интервале от 31 до 44 баллов.
3. Высокий уровень — ≥ 45 баллов [13,14].

Забор спермы для исследования проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ при мастурбации в условиях клиники.

Статистическую обработку полученных данных и оценку достоверности различий до и после карантина проводили с использованием методов вариационной статистики по формуле и таблице Стьюдента.

Результаты исследования

Сравнительный анализ ситуативной тревожности показал, что до начала карантина преобладала умеренная ситуативная тревожность по шкале Спилберга—Ханина (табл.1).

Таблица 1
Динамика ситуативной тревожности на фоне психологического стресса в условиях карантина по COVID-19 ($n = 46$)

Ситуативная тревожность	До карантина		После карантина	
	Абс.	$M \pm m\%$	Абс.	$M \pm m\%$
Низкая	9	19,6 $\pm$ 5,7	2	4,3 $\pm$ 2,8
Умеренная	32	69,5 $\pm$ 6,7	16	34,8 $\pm$ 6,9*
Высокая	5	10,9 $\pm$ 4,2	28	60,9 $\pm$ 7,2*
Средний балл $M \pm m$ ($n = 46$)	36,3 $\pm$ 2,2		48,9 $\pm$ 2,9*	

* — достоверность различий с показателями до карантина.

В отличие от этого, после завершения карантина отмечалось достоверное уменьшение частоты среднего ($P < 0,05$) и недостоверное уменьшение низкого ($P > 0,05$) уровня ситуативной тревожности. При этом достоверно возросли количественные показатели высокого уровня ситуативной тревожности ($P < 0,05$).

Следует отметить, что после карантина достоверно увеличился уровень ситуативной тревожности в целом в группе исследуемых ($P < 0,05$).

На этом фоне отмечалось снижение либидо у 37 (80,4 $\pm$ 5,7%) пациентов, появление эректильной дисфункции отмечали 21 (45,6 $\pm$ 7,4%) участников исследования, а уменьшение частоты половых контактов — 28 (60,9 $\pm$ 7,2%).

Сравнительный анализ результатов спермограммы до и после карантина показал (табл.2), что на фоне нарастания ситуативной тревожности отмечалась негативная динамика исследуемых показателей.

Таблица 2
Показатели спермограммы до и после карантина
по поводу COVID-19 ($n = 46$)

Исследуемые показатели	До карантина	После карантина
Объем, мл	2,4±0,2	1,7±0,2
Цвет	Бело-серый	Бело-серый
Мутность	Мутная	Мутная
Вязкость/консистенция, см	1,5±0,4	1,7±0,2
Клетки сперматогенеза, %	1,62±0,2	1,96±0,2
Агглютинация спермы	Нет	Нет
Разжижение, мин	17,3±1,3	20,4±1,2
Уровень pH	7,6±0,3	7,9±0,2
Концентрация		
Количество сперматозоидов в 1 мл, млн	23,6±1,2	19,7±1,1
Количество сперматозоидов в эякуляте, млн	56,6±2,2	33,6±2,3*
Количество нормальных сперматозоидов, %	5,68±0,11	5,11±0,12*
Подвижность сперматозоидов		
Прогрессивно-подвижные, %	39,1±1,4	33,2±1,3*
Количество подвижных сперматозоидов, %	56,8±1,2	44,3±1,6*

* — достоверность различий с показателями до карантина.

В то же время, несмотря на негативную динамику изменения, большинство показателей спермограммы были недостоверными ($P > 0,05$). При этом на фоне недостоверного уменьшения объема ($P > 0,05$) и количества сперматозоидов в 1 мл спермы ($P > 0,05$) отмечалось достоверное уменьшение не только количества сперматозоидов в эякуляте ($P < 0,05$), но и количества нормальных сперматозоидов ($P < 0,05$). Более того, достоверно уменьшилось как количество прогрессивно-подвижных ($P < 0,05$), так и общее количество подвижных спермиев ($P < 0,05$), что свидетельствовало о снижении фертильности спермы на фоне психологического стресса из-за карантинных мероприятий по поводу COVID-19. Перспективным представляется продолжить исследования в этом направлении.

1. Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. 2-е изд. СПб.: Питер, 2012. 256 с.
2. Salekhov S.A., Gordeev M.N., Salekhova Y.S., Korabelnikova I.A. Influence of emotional and informational factors in implementation of coping strategies in psychological stress // ISJ Theoretical & Applied Science 2015. V.11 (31). P.147-154. DOI: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2015.11.31.24>
3. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents // Nature. 1936. Volume 138. P.32. DOI: <https://doi.org/10.1038/138032a0>

4. Салехов С.А., Барикова А.Р., Яблочкина Е.С. Роль психологического стресса, его энергетического обеспечения и социальной иммобилизации в развитии психосоматики (интегративный подход) // Антология российской психотерапии и психологии. 2019. Вып.7. С.161.
5. Гринберг Дж.С. Управление стрессом. 7-е изд. СПб.: Питер, 2002. 496 с.
6. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York: Appleton, 1929. P.404.
7. Салехова М.П., Миндубаева Ф.А., Салехова Д.С., Семенов К.В. Патогенетическое значение психологического стресса в развитии вегетативной дисфункции у старшеклассников // Вестник НовГУ. 2018. № 5 (111). С.58-61.
8. Салехов С.А., Мартыанова Л.М., Максимюк Н.Н. и др. Психофизиологические особенности возрастной регрессии и ее зависимость от интенсивности психологического стресса // Вестник НовГУ. 2017. № 8 (106). С.113-116.
9. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A. et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature // World J Mens Health. 2020. V.38(4). P.506-520. DOI: <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>
10. Мельников И.А., Салехов С.А., Гайдуков С.Н. и др. Патогенетические особенности влияния covid-19 на морфологические изменения спермы // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №1(122). С.50-53. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1\(122\).50-53](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.1(122).50-53)
11. Кириленко Е.А., Оношко В.Ф. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2017. Т.2. №2(114). С.102-108.
12. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management // Arab J Urol. 2019. Vol.17(2). P.87-97. DOI: <https://doi.org/10.1080/2090598X.2019.1599624>
13. Яблочкина Е.С., Федотова В.Ю., Муханова Д.А., Салехова Д.С. Влияние психологического стресса на психологическое и физиологическое состояние студентов I курса перед экзаменационной сессией // Студент года 2017. Сб. ст. III Междунар. науч.-прак. конкурса. 2017. С.325-329.
14. Миндубаева Ф.А., Салехова М.П., Евневич А.М., Салехова Д.С. Патогенетическое значение вегетативной дисфункции в развитии артериальной гипертензии на фоне психологического стресса в выпускных классах // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. Т.2. №3. С.147-150.

References

1. Shcherbatykh Iu.V. Psikhologiya stressa i metody korrektsii [Stress psychology and correction methods]. Saint-Petersburg, Piter Publ., 2012. 256 p.
2. Salekhov S.A., Gordeev M.N., Salekhova Y.S., et al. Influence of emotional and informational factors in implementation of coping strategies in psychological stress // ISJ Theoretical & Applied Science, 2015, vol.11(31), pp.147-154. SOI: <http://s-o-i.org/1.1/TAS-11-31-24> DOI: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2015.11.31.24>
3. Selye H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. Nature, 1936, vol.138, p.32. DOI:10.1038/138032a0
4. Salekhov S.A., Barikova A.R., Yablochkina E.S. Rol' psikhologicheskogo stressa, ego energeticheskogo obespecheniya i sotsial'noy immobilizatsii v razvitiі psikhosomatiki (integrativnyy podkhod) [The role of psychological stress, its energy supply and social immobilization in the development of psychosomatics (integrative approach)]. Coll. of papers 'Psychotherapy, psychology, psychiatry on guard of mental health: St. Petersburg, March 22-24, 2019'. Saint Petersburg, 2019, p.161.
5. Greenberg J.S. Comprehensive stress management. 7th ed. St. Louis, McGraw-Hill, 2002. 412 p. (Russ. ed.: Grinberg Dzh.S. Upravlenie stressom. St. Petersburg, "Piter" Publ., 2002. 496 p.).
6. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. New York, Appleton, 1929, p.404.
7. Salekhova M.P., Mindubaeva F.A., Salekhova D.S. Patogeneticheskoe znachenie psikhologicheskogo stressa v razvitiі vegetativnoy disfunktsii u starshklassnikov [Pathogenetical importance of psychological stress in development of vegetative dysfunction in high schoolers]. Vestnik NovSU, 2018, no.5 (111), pp.58-61.

8. Salekhov S.A., Mart'yanova L.M., Maksimuk N.N. Psikhofiziologicheskie osobennosti voznrastnoy regressii i ee zavisimost' ot intensivnosti psikhologicheskogo stressa [Psychophysiological peculiarities of age regression and its dependence on intensity of psychological stress]. Vestnik NovSU, 2017, no.8(106), pp.113–116.
9. Khalili M.A., Leisegang K., Majzoub A., et al. Male Fertility and the COVID-19 Pandemic: Systematic Review of the Literature. World J Mens Health, 2020, vol.38(4), pp.506-520. DOI: 10.5534/wjmh.200134
10. Mel'nikov I.A., Salekhov S.A., Gaydukov S.N., et al. Patogeneticheskie osobennosti vliyaniya covid-19 na morfologicheskie izmeneniya spermy [Pathogenetic features of the influence of COVID-19 on morphological changes of sperm]. Vestnik NovSU, 2021, no.1(122), pp.50-53. DOI: 10.34680/2076-8052.2021.1(122).50-53
11. Kirilenko E.A., Onopko V.F. Okislitel'nyy stress i muzhskaya fertil'nost': sovremennyy vzglyad na problemu [Oxidative stress and male fertility: a current view of the problem]. Byul. VSNtS SO RAMN, 2017, vol.2, no.2(114), pp.102-108.
12. Dutta S., Majzoub A., Agarwal A. Oxidative stress and sperm function: a systematic review on evaluation and management. Arab J Urol., 2019, vol.17(2), pp.87–97. DOI: 10.1080/2090598X.2019.1599624
13. Yablochkina E.S., Fedotova V.Yu., Mukhanova D.A. Vliyanie psikhologicheskogo stressa na psikhologicheskoe i fiziologicheskoe sostoyanie studentok I kursa pered ekzamenatsionnoy sessiy [Impact of psychological stress on psychological and physiological state of I year female students before the exams]. Col. of papers "Student goda 2017" [2017 Student]. 2017, pp.325-329.
14. Mindubaeva F.A., Salekhova M.P., Evnevich A.M., Salekhova D.S. Patogeneticheskoe znachenie vegetativnoi disfunktsii v razvitii arterial'noi gipertenzii na fone psikhologicheskogo stressa v vypusknnykh klassakh [Pathogenetic significance of autonomic dysfunction in the development of hypertension on the background of psychological stress in high school]. International Journal of Medicine and Psychology, 2019, vol. 2, no. 3, pp. 147-150.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СОПРЯЖЕНИЯ

Е.Е.Румянцев

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND EFFECTS OF VENTRICULAR-ARTERIAL UNCOUPLING

Ye.Ye.Rumyantsev

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, egor.rumyantsev@novsu.ru

Двухстороннее взаимодействие между структурно-функциональными свойствами желудочков сердца и артериальным руслом обычно определяется как сердечно-сосудистое сопряжение и является выражением общей эффективности сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистые заболевания сопровождаются изменениями жесткости и функции всех отделов кровеносной системы, вследствие чего возникают как первичные, так и взаимообусловленные нарушения функции желудочков сердца и артерий. Соотношение «функциональной жесткости» разных отделов может быть выражено математически как соотношение между артериальной эластичностью (E_a) и конечной систолической эластичностью (E_{es}) желудочка. Неинвазивная оценка сердечно-сосудистого сопряжения описывает гармоничность или, наоборот, дезадаптивность этих параллельных изменений и позволяет использовать индекс сердечно-сосудистого сопряжения при клинической оценке риска, прогнозов и эффективности лечения. В этом обзоре обобщена литература по данной теме, с особым акцентом на патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушений структурно-функциональных свойств желудочков сердца и артериального русла.

Ключевые слова: миокард, левый желудочек, правый желудочек, аорта, фиброз, сердечно-сосудистое сопряжение, сердечная недостаточность

Для цитирования: Румянцев Е.Е. Патофизиологические механизмы и последствия нарушений сердечно-сосудистого сопряжения // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.42-46. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).42-46](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).42-46)

The two-way interaction between the structural and functional properties of heart ventricles and the arterial bed is usually defined as ventricular-arterial coupling and it describes overall cardiovascular efficiency. Cardiovascular diseases are accompanied by changes in the rigidity and function of all parts of the circulatory system, as a result of which both primary and interdependent dysfunctions of the ventricles and arteries occur. The ratio of the “functional stiffness” of different cardiovascular regions can be expressed mathematically as the ratio between arterial elasticity (E_a) and end-systolic elasticity (E_{es}) of the ventricle. Non-invasive assessment of ventricular-arterial coupling describes the harmony or, conversely, the maladjustment of these parallel changes and allows the use of the ventricular-arterial coupling index in clinical risk, prognosis and treatment efficacy assessment. This review summarizes the literature on this topic, with special emphasis on the pathogenetic mechanisms underlying disorders in the structural and functional properties of the ventricles of the heart and arterial bed.

Keywords: myocardium, left ventricle, right ventricle, aorta, fibrosis, ventricular-arterial coupling, heart failure

For citation: Rumyantsev Ye.Ye. Pathophysiological mechanisms and effects of ventricular-arterial uncoupling // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.42-46. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).42-46](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).42-46)

Введение

Сердечно-сосудистое сопряжение (ССС) описывает взаимоотношение работы, производимой желудочком сердца, и сопротивления артериальной системы. Концепция СССР предлагает несколько потенциальных преимуществ для оценки функции сердечно-сосудистой системы. Анализ СССР позволяет рассматривать сердце и артериальное русло как взаимосвязанную систему, в которой работа миокарда желудочков определяется не только систолическим/диастолическим объемом и величиной гидростатического давления в аорте, но и динамическим взаимодействием свойств стенки левого желудочка (ЛЖ) и аорты [1]. Например, с возрастом увеличивается жесткость артериальной стенки, что

приводит к уменьшению артериального эластанса и увеличению пульсового давления у пожилых людей [2]. Преодолевать повышенную постнагрузку приходится миокарду ЛЖ. Однако было показано, что достаточный объем сердечного выброса достигается не только активным увеличением сократимости стенки, но и изменением структуры ЛЖ в состоянии покоя (уменьшение эластанса — увеличение жесткости стенок), которое без энергозатрат поддерживает функциональную связь между сердцем и артериальной системой [2,3]. Достигается данный эффект ценой уменьшения адаптивного сердечно-сосудистого резерва. Более того, эти изменения еще больше усиливаются сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, диабет и заболевания почек [4].

Оценка сердечно-сосудистого сопряжения

Сердечно-сосудистое сопряжение рассматривается как один из основных параметров сердечной и аортальной механики, а также играет важную роль в представлении патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. CCC отражает, насколько оптимально взаимодействуют желудочки и артериальная система для передачи объема крови сосудам [5]. Неинвазивно CCC оценивается как отношение артериального эластанса (Ea) к желудочковому эластансу (Ees) [6]. Эластанс (податливость) показывает, насколько изменится давление в резервуаре при изменении его объема. При таком определении эластанс является величиной, обратной жёсткости стенок камеры на растяжение. Ees отражает сократимость желудочка и систолическую жесткость стенок желудочка [7]. Ea отражает совокупность показателей, характеризующих артериальную нагрузку [8]. Ea , однако, следует рассматривать не как прямую меру артериальной жесткости, а скорее как переменную, объединяющую все экстракардиальные факторы, препятствующие сердечному выбросу, т. е. как показатель постнагрузки желудочка или артериальной нагрузки [9]. При прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний как Ea , так и Ees могут изменяться в широких пределах, однако отношение Ea/Ees может оставаться в пределах нормальных значений. Физиологичным считается индекс CCC (Ea/Ees) в диапазоне 0,6-1,2 [8].

Общие механизмы изменения CCC

В многочисленных исследованиях показано, что артериальный эластанс, как правило, уменьшается у пожилых людей вследствие структурных изменений в артериальном русле, приводящих к артериальной жесткости [10,11]. С возрастом также происходят структурно-функциональные изменения в миокарде ЛЖ, в частности уменьшение числа кардиомиоцитов, увеличение толщины стенок, накопление коллагена, что сопровождается увеличением Ees покоя. Предполагается, что параллельное повышение артериальной и сердечной жесткости с возрастом поддерживает CCC в пределах нормального диапазона. Следовательно, давление в ЛЖ и ударная работа ЛЖ поддерживаются почти на оптимальном уровне. Однако имеются данные, что повышение абсолютных значений Ea и Ees имеет негативное влияние на гемодинамическую стабильность и сердечный резерв [12]. Даже небольшое увеличение венозного возврата и диастолического наполнения на фоне повышенной сердечно-сосудистой жесткости может вызвать значительное повышение систолического артериального давления (САД) и, как следствие, ограничение повышения сердечного выброса при росте метаболических потребностей миокарда. В работе [13] показано, что переносимость физической нагрузки увеличивается только у тех пожилых пациентов, у которых на фоне введения верапамила имеется одновременное снижение жесткости и сердца, и сосудов.

Однако не всегда увеличение возраста говорит об увеличении сосудистой жесткости. Результаты последних исследований показывают, что «мягкие»

артерии играют важную роль в поддержании нормальной диастолической функции ЛЖ как у людей среднего возраста, так и у пожилых пациентов без выявленных сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Сердечно-сосудистое сопряжение может ассоциироваться с особенностями перфузии миокарда. Сосудистая жесткость приводит к увеличению кровотока во время систолы на 50% [15]. В таких условиях возможно нарушение сократительной способности миокарда, что существенно снижает перфузию миокарда. Такие изменения могут приводить к возникновению и усугублению ишемии миокарда на фоне коронарного атеросклероза [16].

Повышение жесткости стенок ЛЖ и артерий создаёт условия для избыточного повышения артериального давления (АД) при физической нагрузке или эмоциональном стрессе, что может приводить к ухудшению диастолической функции ЛЖ и увеличивать затраты миокардом энергии для обеспечения адекватного выброса, что еще сильнее уменьшает резерв миокарда в долгосрочной перспективе [17].

Таким образом, сердечно-сосудистое сопряжение представляет собой интегративное выражение сердечной эффективности и сосудистой функции в норме и при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Влияние измененных свойств артериального русла на структурные и функциональные особенности ЛЖ

Артериальную нагрузку можно выразить как комбинацию постоянных и различных переменных компонентов. Постоянный компонент постнагрузки (т. е. общее периферическое сосудистое сопротивление) во многом зависит от резистивных сосудов — артериол. Переменные компоненты постнагрузки ЛЖ в основном определяются свойствами емкостных артерий. К основным переменным компонентам постнагрузки ЛЖ относятся импеданс проксимального отдела аорты, величина и, что немаловажно, время прихода отраженных волн, а также общая податливость артериального русла (эластанс).

Сердечный выброс создает поток крови и волну повышения давления, которые передаются по артериальной системе. В местах изгибов и разветвлений артерий возникают отражения, которые в аорте с увеличенной жесткостью стенки проводятся быстрее, возвращая волну повышенного давления в начальный отдел аорты в систолу вместо диастолы. Таким образом, повышается центральное систолическое АД (постнагрузка) и уменьшается диастолическое АД (во многом определяющее коронарный кровоток). Добавочная постнагрузка увеличивает потребность миокарда в кислороде, а снижение перфузионного давления в коронарных артериях вызывает ишемию миокарда, что еще больше ухудшает систолические и диастолические характеристики ЛЖ (особенно при физической нагрузке) [17]. Дисбаланс между повышением потребности миокарда в кислороде и снижением коронарной перфузии приводит к ишемии миокарда при отсутствии выраженного коронарного στενοза. Кроме того, отраженные волны увеличивают позднюю систолическую нагрузку (преодолевается

преимущественно активным сокращением мышечных волокон) по сравнению с ранней систолической нагрузкой, что оказывает пагубное воздействие на миокард.

Влияние функциональных свойств ЛЖ на артериальную систему

Левый желудочек, аортальный клапан, аорту и периферические артерии следует рассматривать как взаимозависимые органы, включенные в последовательную цепь [18]. Во время систолы ЛЖ происходит выброс в аорты определённого объема крови (ударный объем, УО), пульсовая волна распространяется по артериальной системе к периферии, растягивая артериальную стенку. При физической нагрузке или при увеличении венозного возврата емкостные сосуды дополнительно расширяются, чтобы вместить увеличенный УО. Уменьшение УО приводит к нейрогуморальной и симпатической активации, что приводит к увеличению ЧСС и силы сердечных сокращений, а также влияет на тонус гладкомышечных клеток артериальной стенки, состав волокон внеклеточного матрикса и эндотелиальную функцию. Таким образом, многократно повторенное механическое воздействие и влияние нейрорегуляторных факторов изменяют жесткостные свойства стенки артерий [19].

ССС в малом круге кровообращения

Сердечно-сосудистое сопряжение действует и в малом круге кровообращения. Правый желудочек (ПЖ) претерпевает адаптивные изменения в ответ на гипертензию в легочном стволе. Первоначально компенсаторного повышения сократимости и гипертрофии ПЖ достаточно, чтобы соответствовать постнагрузке. Однако в конечном итоге наступает нарушение CCC с увеличением отношения E_a / E_{es} и снижением эффективности легочного кровотока [20]. Оценка индекса CCC ПЖ и легочных артерий может быть независимым предиктором выживаемости пациентов с легочной гипертензией при консервативном лечении [21]. Эксперименты на животных показали, что терапия препаратами, расширяющими легочные сосуды, положительно влияет на CCC в малом круге кровообращения [22].

Общность биохимических путей, определяющих артериальный и сердечный компоненты CCC

Процессы регуляции состава внеклеточного матрикса и цитоскелета клеток — это биохимические пути, которые одновременно влияют на структуру и функцию сердца и артерий. Трансформирующий фактор роста β выступает одним из главных биохимических координаторов, активируя кардиомиоциты, фибробласты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки — источники коллагена в миокарде и меди артерий. При стимуляции трансформирующим фактором роста β (а также ангиотензином II) или при сильном механическом растяжении данные клетки продуцируют коллаген II и III типа [23]. В нормальных условиях существует баланс между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса. Деградация обеспечивается матриксными металлопротеиназами

(ММП), у которых, в свою очередь, есть тканевые ингибиторы (ТИМП). При многих сердечно-сосудистых патологиях или по мере старения постепенно преобладает синтез коллагена внеклеточного матрикса, создавая основу для ускоренного фиброза и нарастания жесткости [24,25]. Например, обнаружено, что высокий уровень галектина-3, маркера миокардиального и сосудистого фиброза, предшествует нарушению CCC [25].

Оксид азота, цитокины, белки окислительного стресса и факторы роста, получаемые из эндотелия, определяют микроциркуляторную функцию миокарда, а также аортальную и периферическую вазореактивность [26]. Более того, нейрогуморальные факторы, такие как адипокины, лептин и половые гормоны, в разной степени влияют на гипертрофию ЛЖ, его кровоснабжение, гипертрофию сосудистой стенки и вазоконстрикцию, вследствие чего нарушается CCC [27,28]. Например, выявлено нарушение CCC при септическом шоке, которое выражается преимущественно в изменении эластанса ЛЖ [29]. Вышеупомянутые механизмы действуют параллельно, изменяя свойства артериальных сосудов и миокарда, в разных случаях приводя как к адаптивной гармонизации CCC, так и к дезадаптивным его изменениям.

Взаимосвязь CCC и сердечной недостаточности

У пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ) вследствие снижения сократительной способности ЛЖ наблюдается уменьшение E_{es} [30]. Для компенсации снижения сердечного выброса увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) и периферическое сопротивление (увеличение E_a). В итоге у данной категории пациентов индекс CCC увеличивается в три-четыре раза, энергетическая и механическая эффективность работы ЛЖ снижается, и возрастает потенциальная («неизрасходованная») энергия.

У пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) отмечается более низкий индекс CCC по сравнению со здоровой популяцией вследствие повышения E_a и E_{es} примерно на 40% и 50% соответственно. При этом снижаются адаптационные резервы по увеличению работы ЛЖ при повышении нагрузки [31].

Заключение

Сердечно-сосудистое сопряжение — способ описания работы желудочков сердца и артериальной системы как одного функционального целого. Общепринятой на данный момент является оценка индекса CCC неинвазивным измерением соотношения E_a / E_{es} . По мере прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний как E_a , так и E_{es} могут изменяться в широких пределах. Адаптация миокарда и артериальной стенки к нагрузке стремится привести соотношение E_a / E_{es} к более эффективной величине, что может проявляться в ухудшении абсолютного эластанса стенок желудочков или артериальной системы вслед за изменениями нагрузки во взаимосвязанных отделах сердечно-сосудистой системы.

Регулируемый различными факторами фиброз, воспаление и окислительный стресс — общие биохимические

мические пути, связывающие нарушение CCC. Повышенная жесткость артериальной стенки связана с различными неадаптивными структурными и функциональными изменениями желудочков сердца, способствующими развитию сердечной недостаточности. Оценка CCC обладает независимой диагностической и прогностической ценностью при сердечных заболеваниях и может использоваться для уточнения стратификации риска. Лечение, направленное на улучшение CCC за счет улучшения обоих или одного из его компонентов, может задержать прогрессирование до клинических признаков сердечной недостаточности и, возможно, улучшить прогноз.

- García M.I.M., Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling // *Ann Transl Med.* 2020. Vol.8 (12). Article number: 795.
- Kass D.A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology // *Hypertension.* 2005. Vol.46 (1). P.185-193.
- Chantler P.D., Lakatta E.G. Arterial-ventricular coupling with aging and disease // *Front Physiol.* 2012. Vol.3. Article 90.
- Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // *Cardiol. Clin.* 2011. Vol.29(3). P.447-59.
- Ikonomidis I., Aboyans V., Blacher J. et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association // *Eur J Heart Fail.* 2019. Vol.21 (4). P.402-424.
- Chirinos J.A. Ventricular-arterial coupling: invasive and non-invasive assessment // *Artery Res.* 2013. Vol.7 (1). P.2-14.
- Zakeri R., Moulay G., Chai Q. et al. Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart failure with preserved ejection fraction // *Circ-Heart Fail.* 2016. Vol.9 (10). P. e003238.
- Кобалава Ж.Д., Лукина О.И., Мерай И., Виллевалде С.В. Параметры левожелудочково-артериального сопряжения и их влияние на прогноз у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т.25 (1). С.39-45.
- García M.I.M., Orduña P.S., Cecconi M. Understanding arterial load // *Intens Care Med.* 2016. Vol.42 (10). P.1625-1627.
- Chen C.H., Nakayama M., Nevo E. et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly // *J Am Coll Cardiol.* 1998. Vol.32 (5). P.1221-1227.
- Cohen-Solal A., Caviel B., Laperche T., Gourgon R. Effects of aging on left ventricular-arterial coupling in man: assessment by means of arterial effective and left ventricular elastances // *J Hum Hypertens.* 1996. Vol.10 (2). P.111-116.
- Grassi G. Neuroadrenergic abnormalities in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease // *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2013. Vol.30 (2). P. 70-74.
- Chen C.H., Nakayama M., Talbot M. et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals // *J Am Coll Cardiol.* 1999. Vol.33 (6). P.1602-1609.
- Parati G., Ochoa J.E., Salvi P. et al. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes // *Diabetes care.* 2013. Vol.36 (Suppl 2). P.S312-S324.
- Saeki A., Recchia F., Kass D.A. Systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature: influence on myocardial perfusion-demand balance // *Circ res.* 1995. Vol.76 (1). P.132-141.
- Kass D.A., Kelly R.P. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications // *Ann Biomed Eng.* 1992. Vol.20 (1). P.41-62.

- Weber T. Systolic and diastolic function as related to arterial stiffness // *Artery Res.* 2010. Vol.4 (4). P.122-127.
- Paspoularides A. Complementarity and competitiveness of the intrinsic and extrinsic components of the total ventricular load: demonstration after valve replacement in aortic stenosis // *Am Heart J.* 2007. Vol.153 (1). P.4-6.
- Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность // *Терапевтический архив.* 2013. Т.85 (11). С.75-81.
- Sanz J., García-Alvarez A., Fernández-Friera L. et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study // *Heart.* 2012. V.98(3). P.238-243.
- Vanderpool R.R., Pinsky M.R., Naeije R. et al. Right Ventricular-Pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension // *Heart.* 2015. Vol.101 (1). P.37-43.
- Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension // *Eur Respir Rev.* 2014. V.23 (134). P.476-487.
- Herbert A., Cruickshank J.K., Laurent S., Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors // *Eur Heart J.* 2014. Vol.35 (44). P.3122-3133.
- Kawaguchi M., Hay I., Fetics B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations // *Circ.* 2003. Vol.107 (5). P.714-720.
- Lala R.I., Darabantiu D., Pilat L., Puschita M. Galectin-3: a link between myocardial and arterial stiffening in patients with acute decompensated heart failure? // *Arq Bras Cardiol.* 2016. Vol.106 (2). P.121-129.
- Chirinos J.A., Khan A., Bansal N. et al. Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study // *Circ-Heart Fail.* 2014. Vol.7 (5). P.709-716.
- Ghantous C.M., Azrak Z., Hanache S. et al. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system // *Int J Endocrinol.* 2015. Vol.2015. Article ID: 534320/
- Paolisso G., Tagliamonte M.R., Galderisi M. et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men // *Hypertension.* 1999. Vol.34 (5). P.1047-1052.
- Guarracino F., Ferro B., Morelli A. et al. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock // *Crit Care.* 2014. Vol.18 (2). Article number: R80.
- Gayat E., Mor-Avi V., Weinert L. et al. Noninvasive quantification of left ventricular elastance and ventricular-arterial coupling using three-dimensional echocardiography and arterial tonometry // *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2011. Vol.301 (5). P.H1916-H1923.
- Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S. et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol.56 (11). P.845-854.

References

- Monge García M. I., Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.*, 2020, vol.8 (12), p.795.
- Kass D.A. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension*, 2005, vol.46 (1), p.185-193.
- Chantler P.D., Lakatta E.G. Arterial-ventricular coupling with aging and disease. *Front Physiol.*, 2012, vol.3, p. 90.
- Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol. Clin.*, 2011, vol.29(3), pp.447-59.
- Ikonomidis, I., Aboyans, V., Blacher, J. et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.*, 2019, vol.21 (4), pp.402-424.
- Chirinos J.A. Ventricular-arterial coupling: invasive and non-invasive assessment. *Artery Res.*, 2013, vol.7 (1), pp.2-14.
- Zakeri, R., Moulay, G., Chai, Q. et al. Left atrial remodeling and atrioventricular coupling in a canine model of early heart

- failure with preserved ejection fraction. *Circ-Heart Fail.*, 2016, vol.9 (10), p. e003238.
8. Kobalava Zh. D., Lukina O. I., Meray I., et al. . Parametry levozheledochkovo-arterial'nogo sopryazheniya i ih vliyanie na prognoz u pacientov s dekompensaciej serdechnoj nedostatochnosti [Ventricular-arterial coupling parameters and its prognostic value in patients with decompensated heart failure]. *Russian Journal of Cardiology*, 2020, vol.25 (1), pp.39–45.
 9. García M. I. M., Orduña P. S., Cecconi M. Understanding arterial load. *Intens Care Med.*, 2016, vol.42 (10), pp.1625–1627.
 10. Chen, C.H., Nakayama M., Nevo E., et al. *J Am Coll Cardiol.*, 1998, vol.32 (5), pp.1221–1227.
 11. Cohen-Solal, A., Caviezel, B., Laperche, T., et al. Effects of aging on left ventricular-arterial coupling in man: assessment by means of arterial effective and left ventricular elastances. *J Hum Hypertens.*, 1996, vol.10 (2), pp.111–116.
 12. Grassi G. Neuroadrenergic abnormalities in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *Hipertens Riesgo Vasc.*, 2013, vol.30 (2), pp.70–74.
 13. Chen, C.H., Nakayama. M., Talbot. M., et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol.*, 1999, vol.33 (6), pp.1602–1609.
 14. Parati G., Ochoa J.E., Salvi P., et al. Prognostic value of blood pressure variability and average blood pressure levels in patients with hypertension and diabetes. *Diabetes care*, 2013, vol.36 (Suppl 2), pp.S312–S324.
 15. Sacki A., Recchia F., Kass D.A. Systolic flow augmentation in hearts ejecting into a model of stiff aging vasculature: influence on myocardial perfusion-demand balance. *Circ res.*, 1995, vol.76 (1), pp.132–141.
 16. Kass D.A., Kelly R.P. Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications. *Ann Biomed Eng.*, 1992, vol.20 (1), pp.41–62.
 17. Weber T. Systolic and diastolic function as related to arterial stiffness. *Artery Res.*, 2010, vol.4 (4), pp.122–127.
 18. Pasipoularides A. Complementarity and competitiveness of the intrinsic and extrinsic components of the total ventricular load: demonstration after valve replacement in aortic stenosis. *Am Heart J.*, 2007, vol.153 (1), p.4.
 19. Drapkina O.M., Kaburova A.N. Zhestkost' sosudov i diastolicheskaja serdechnaja nedostatochnost' [Vascular stiffness and diastolic heart failure]. *Therapeutical archive*, 2013, vol.85 (11), pp.75–81.
 20. Sanz, J., García-Alvarez A., Fernández-Friera L., et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart*, 2012, vol.98 (3), pp. 238–243.
 21. Vanderpool R.R., Pinsky M.R., Naeije R., et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart*, 2015, vol.101 (1), pp.37–43.
 22. Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.*, 2014, v.23 (134), pp.476–487.
 23. Herbert A., Cruickshank J.K., Laurent S., Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.*, 2014, vol.35 (44), pp.3122–3133.
 24. Kawaguchi M., Hay I., Fetis B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circ.*, 2003, vol.107 (5), pp.714–720.
 25. Lala R.I., Darabantiu D., Pilat L., Puschita M. Galectin-3: a link between myocardial and arterial stiffening in patients with acute decompensated heart failure? *Arq Bras Cardiol.*, 2016, vol.106 (2), pp.121–129.
 26. Chirinos J.A., Khan A., Bansal N., et al. Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study. *Circ-Heart Fail.*, 2014, vol.7 (5), pp.709–716.
 27. Ghantous C.M., Azrak Z., Hanache S., et al. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol.*, 2015, vol.2015, p.534320.
 28. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Galderisi M., et al. Plasma leptin level is associated with myocardial wall thickness in hypertensive insulin-resistant men. *Hypertension*, 1999, vol.34 (5), pp.1047–1052.
 29. Guarracino F., Ferro B., Morelli A., et al. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. *Crit Care.*, 2014, vol.18 (2), pp.1–6.
 30. Gayat E., Mor-Avi V., Weinert L., et al. Noninvasive quantification of left ventricular elastance and ventricular-arterial coupling using three-dimensional echocardiography and arterial tonometry. *Am J Physiol-Heart C.*, 2011, vol.301 (5), p.H1916–H1923.
 31. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.*, 2010, v.56 (11), p.845–854.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

М.П.Салехова, Н.Н.Максимюк*, Г.Т.Игимбаева**, С.М.Абдуллоев***, Д.С.Богдашов*, Д.С.Салехова**

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF PSYCHOLOGICAL STRESS IN THE DEVELOPMENT OF CARBOHYDRATE EXCHANGE DISORDERS

M.P.Salekhova, N.N.Maksimiyuk*, G.T.Igimbaeva**, S.M.Abdulloev***, D.S.Bogdashov*, D.S.Salekhova**

«Alanda clinic ltd», Караганда, Республика Казахстан, salekhova_m@mail.ru

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого

**Медицинский университет Караганды

***Таджикский государственный медицинский университет имени Абу-али ибни Сино

Проведен анализ результатов исследования инсулинорезистентности на фоне нарастания интенсивности психологического стресса. Все участницы программы исследования подписали информированное согласие и соглашение о конфиденциальности личных данных и особенностей исследований. Критерием отбора являлись высокие показатели ситуативной тревожности по шкале Спилберга—Ханина и теста определения уровня стресса Ю.В.Щербатых при отсутствии по данным медицинского осмотра и анамнеза значимой соматической патологии, оперативных вмешательств и психологически травмирующих событий в течение последнего года. Установлено, что длительное, нарастающее по интенсивности воздействие психологического стресса имеет патогенетическое значение в развитии инсулинорезистентности, что связано с увеличением потребления глюкозы ЦНС и ее конкуренцией за обладание глюкозой с остальными клетками организма. Перспективно продолжение исследований в этом направлении.

Ключевые слова: психологический стресс, катаболизм глюкозы, инсулинорезистентность, индекс HOMA-IR, сахарный диабет 2 типа

Для цитирования: Салехова М.П., Максимюк Н.Н., Игимбаева Г.Т., Абдуллоев С.М., Богдашов Д.С., Салехова Д.С. Патогенетическое значение психологического стресса в развитии нарушений углеводного обмена // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.47-50. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).47-50](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).47-50)

The analysis of the results of the study of insulin resistance against the background of an increase in the intensity of PS is carried out. All participants in the research program signed an informed consent and agreement on the confidentiality of personal data and research features. Patients with high levels of situational anxiety according to the Spielberger-Khanin scale and the test for determining the level of stress by Yu.V. Shcherbatykh and without significant somatic pathology according to the medical examination and anamnesis, surgical interventions and psychologically traumatic events during the last year were selected for the research. It has been established that a long-term, increasing in intensity effect of PS has a pathogenetic significance in the development of IR, which is associated with an increase in the consumption of glucose in the central nervous system and its competition for the glucose with the rest of the cells of the body. The continuation of research in this direction is promising.

Keywords: psychological stress, glucose catabolism, insulin resistance, HOMA-IR index, type 2 diabetes mellitus

For citation: Salekhova M.P., Maksimiyuk N.N., Igimbaeva G.T., Abdulloev S.M., Bogdashov D.S., Salekhova D.S. Pathogenetic significance of psychological stress in the development of carbohydrate exchange disorders // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.47-50. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).47-50](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).47-50)

Среди неинфекционной патологии у сахарного диабета — ведущая позиция, а его распространенность расценивают как прогрессивно нарастающую эпидемию, которая занимает первое место среди причин инвалидизации больных и третье место по числу летальных исходов [1].

Особого внимания заслуживает ассоциация сахарного диабета 2 типа (СД-2) с другими заболеваниями, в частности с алиментарным ожирением (АО), артериальной гипертензией (АГ), сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые не только сопровождаются снижением социальной активности и качества жизни, но и приводят к инвалидности и ранней смертности, в основе которых

лежат макро- и микрососудистые нарушения [2,3]. При этом частота ССЗ в сочетании с СД-2 встречается в 4 раза чаще, чем без него [4].

Соответственно, основными причинами инвалидизации и смертности при СД-2 являются инфаркт миокарда (ИМ) и инсульты, доля которых в структуре общей смертности (ОС) достигает 65% [5].

Особого внимания заслуживает то, что в развивающихся странах максимум выявления СД-2 происходит в более молодом возрасте (45-64 лет), чем в развитых (≥ 65 лет). Более того, значимо возрос риск выявления СД-2 у подростков и детей [6].

С одной стороны, повсеместное распространение и увеличение частоты выявления СД-2 в более

молодых возрастных группах позволяет отнести данную патологию к болезням образа жизни [7], а с другой — позволяют предположить значимые различия в природе и интенсивности стрессоров в развивающихся и развитых странах.

Так, основным стрессором современного образа жизни является увеличение объема информации и интенсивности эмоциональной напряженности, которые непрерывно растут [8]. При этом эмоциональная напряженность, играющая приоритетную роль в структуре психологического стресса (ПС), значительно выше в развивающихся странах на фоне неопределенности и уязвимости экономики и политической нестабильности.

Соответственно, ПС стал неотъемлемой частью современного образа жизни и является следствием эволюции природы стрессоров при модификации условий существования человека [9].

Следует отметить, что как эмоциональный, так и информационный стрессоры адресованные к центральной нервной системе, значительно увеличивают интенсивность ее функционирования, что требует повышения потребления ею энергоносителей и кислорода [10]. При этом на фоне базовой реакции на воздействие стресса «бей-бег», требующей интенсивной двигательной активности, появился новый фактор — «социальная иммобилизация» (социальное обездвиживание), подавляющий двигательную активность за счет увеличения нагрузки на ЦНС [11].

Энергетическое обеспечение ЦНС осуществляется за счет аэробного катаболизма глюкозы, поступающей в клетки ЦНС из крови, и достаточного количества кислорода в режиме реального времени. При этом аэробный катаболизм глюкозы является наиболее эффективным и для других клеток организма за счет ее инсулин-зависимого транспорта из периферической крови.

В условиях повышения интенсивности деятельности ЦНС создаются предпосылки для конкуренции ЦНС и клеток остального организма за возможность использования глюкозы для обеспечения жизнедеятельности клеток.

Следовательно, при высокой интенсивности психологического стресса и резкого увеличения потребления глюкозы ЦНС в условиях конкуренции с клетками организма, согласно принципу доминанты А.А. Ухтомского (12) и теории функциональных систем П.К. Анохина (13), моделируется ситуация для приоритетного обеспечения ЦНС энергетическим субстратом и кислородом за счет инсулинорезистентности (ИР). При этом жизнедеятельность остальных клеток организма обеспечивается за счет использования альтернативных энергоносителей (аминокислоты и свободные жирные кислоты) [10].

Таким образом, исследование патогенетических особенностей развития ИР при интенсивном ПС является перспективным направлением фундаментальной и прикладной медицины.

Цель работы: изучить патогенетические особенности развития ИР при воздействии интенсивного психологического стресса.

Материалы и методы

В основу нашей работы положен анализ результатов изучения инсулинорезистентности на фоне нарастания интенсивности ПС. Исследования были проведены у 30 студенток с высоким показателем ситуативной тревожности по шкале Спилбергера—Ханина и теста определения уровня стресса Ю.В.Щербатых.

Все участницы программы исследования подписали информированное согласие и соглашение о конфиденциальности личных данных и особенностей исследований.

Возраст участниц исследования колебался от 18,4 до 21,6 лет. Средний возраст составил $19,1 \pm 0,4$ года.

По данным медицинского осмотра и анамнеза значимых соматических заболеваний не было выявлено, так же отсутствовали перенесенные в течение года операции, гепатиты, респираторные, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания и психологические травмы.

Критериями для анализа являлись результаты определения индекса HOMA-IR, позволяющего оценить показатели ИР.

Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — это наиболее распространенный метод оценки резистентности к инсулину, связанный с определением базального (натощак) соотношения уровня глюкозы и инсулина.

Индекс HOMA-IR рассчитывают по формуле:
HOMA-IR =

$$= \frac{\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

При этом нормальные показатели HOMA-IR $\leq 2,5$, а увеличение его значений будет свидетельствовать о дисбалансе углеводного обмена и снижении зависимость от инсулина транспорта глюкозы в клетку.

Следует отметить, что результаты исследования, проведенного в начале учебного года, являлись индивидуальным стандартом при оценке показателей индекса HOMA-IR перед рубежным контролем, экзаменационной сессией и после окончания экзаменационной сессии. При этом акцент делали на динамику показателей индекса HOMA-IR даже при результатах, находившихся в диапазоне нормативных значений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием методов вариационной статистики, а достоверность различий показателей индекса HOMA-IR перед рубежным контролем, экзаменами и после завершения экзаменационной сессии рассчитывали с использованием формулы и таблицы Стьюдента.

Результаты исследования

Сравнительный анализ динамики индекса HOMA-IR показал, что в течение первого семестра по мере приближения экзаменационной сессии отмечалось увеличение его значений (см. табл.). При этом показатели индекса HOMA-IR до начала экзаменов

Динамика инсулинорезистентности на фоне нарастания психологического стресса

Исследуемые показатели	Время исследования			
	Начало учебы	Рубежный контроль	Перед экзаменами	После сессии
НОМА-IR	1,6±0,1	2,1±0,2	2,4±0,2	3,8±0,3* ^o
НОМА-IR≤2,5	30 (100%)	30 (100%)	23 (76,7±7,7%)*	9 (30,0±8,3%)* ^o
НОМА-IR>2,5	—	—	7 (23,3±7,7%)*	21(70,0±8,3%)* ^o

* — достоверность различий с показателями в начале учебного года;

^o — достоверность различий с показателями перед экзаменами.

оставались в пределах нормативных значений. Более того, не было выявлено достоверных различий между показателями в начале учебного года с данными перед рубежным контролем ($P > 0,05$) и перед экзаменами ($P > 0,05$).

В то же время на фоне нарастания интенсивности ПС перед экзаменами отмечалось достоверное снижение количества участниц с нормальными показателями индекса НОМА-IR по сравнению с результатами в начале учебного года ($P < 0,05$) и перед рубежным контролем ($P < 0,05$).

Соответственно, перед экзаменами количество участниц с показателями индекса НОМА-IR более нормативных значений достоверно превысило количество как в начале учебного года ($P < 0,05$), так и перед рубежным контролем ($P < 0,05$).

Особого внимания заслуживает то, что после экзаменационной сессии показатели индекса НОМА-IR достоверно превысили показатели в начале учебного года ($P < 0,05$), перед рубежным контролем ($P < 0,05$) и перед экзаменами ($P < 0,05$). Более того, результаты определения индекса НОМА-IR после экзаменов достоверно превысили нормативные показатели ($P < 0,05$), что свидетельствовало о развитии ИР и нарушении углеводного обмена.

Соответственно, участниц с показателями индекса НОМА-IR, превышающими нормативные значения, после экзаменов было достоверно больше, чем в начале учебного года ($P < 0,05$) и перед рубежным контролем ($P < 0,05$), а также перед экзаменами ($P < 0,05$).

Таким образом, длительное нарастающее по интенсивности воздействие ПС имеет патогенетическое значение в развитии ИР, что связано с увеличением потребления глюкозы ЦНС и ее конкуренцией за обладание глюкозой с остальными клетками организма. Перспективно продолжение исследований в этом направлении.

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: Изд-во МИА, 2006. С.6-9.
2. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study // BMJ. 2000. V.321. P.405-412.
3. Salekhov S., Igimbaeva G., Salekhova M. et al. Pathogenetical Peculiarities of Arterial Hypertension with Weight Increasing on Psychological Stress Background // Advances in Health Sciences Research. 2019. V.16. P.114-119.

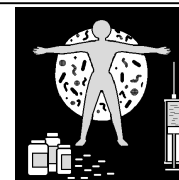
4. Birdsill A.C., Carlsson C.M., Willette A.A. et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome // Obesity. 2013. V.21. Is.7. P.1313-1320.
5. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром. М.: Реафарм, 2004. 141 с.
6. Cockram C.S., Tong P.C.Y. The burden of type 2 diabetes: epidemiological evaluation // Medikografiya. 2004. V.26 (1). P.8-18.
7. Салехов С.А. Патогенетические особенности развития метаболического синдрома при ожирении / Салехов С.А., Салехова М.П. // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. № 1. С.271-276.
8. Салехов С.А., Салехова М.П. Патогенетические особенности развития метаболического синдрома при ожирении // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т.18. №1. С.271-276.
9. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. 2-е изд. СПб.: Питер, 2012. 253 с.
10. Салехов С.А. Психосоциальная информационно-энергетическая теория ожирения. В.Новгород — Алматы, 2014. 180 с.
11. Салехов С.А., Барикова А.Р., Яблочкина Е.С. Роль психологического стресса, его энергетического обеспечения и социальной иммобилизации в развитии психосоматики (интегративный подход) // Антология российской психотерапии и психологии. 2019. Вып.7. С.161-162.
12. Ухтомский А.А. Доминанта. М.-Л.: Наука, 1966. 273 с.
13. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980. 197 с.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharный diabet i arterial'naya gipertenziya [Diabetes mellitus and arterial hypertension]. Moscow, MIA Publ., 2006, pp.6-9.
2. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. BMJ 2000, vol.321, pp.405-12.
3. Salekhov S., Igimbaeva G., Salekhova M. et al. Pathogenetical Peculiarities of Arterial Hypertension with Weight Increasing on Psychological Stress Background. Advances in Health Sciences Research, 2019, vol.16, pp. 114-119.
4. Birdsill A.C., Carlsson C.M., Willette A.A., et al. Low cerebral blood flow is associated with lower memory function in metabolic syndrome. Obesity, 2013, vol.21, iss.7, pp.1313-1320.
5. Shevchenko O.P., Praskurnichiy E.A., Shevchenko A.O. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Moscow, 2004.
6. Cockram C.S., Tong P.C.Y. The burden of type 2 diabetes: epidemiological evaluation. Medikografiya, 2004; no.26 (1), pp. 8-18.
7. Salekhov S.A., Salekhova M.P. Patogeneticheskie osobennosti razvitiia metabolicheskogo sindroma pri ozhireнии [Pathogenetic features of metabolic syndrome in obesity]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke - Health and Education Millennium, 2016, vol. 18, no.1, pp.271-276.
8. Salekhov S.A., Barikova A.R., Yablochkina E.S. Prioritetnoe vliyaniye emotsional'nogo stressora na razvitie situativ-noy

- psikhosomaticeskoy reaktsii organizma [The priority effect of the emotional stressor on the development of a situational psychosomatic reaction of the body]. International journal of medicine and psychology, 2019, vol.2, no. 4, pp.189-193.
9. Shcherbatykh Iu.V. Psikhologiya stressa i metody korrektsii [Stress psychology and correction methods]. 2-d edition. Saint-Petersburg, Piter Publ., 2012. 253 p.
 10. Salekhov S.A. Psikhoeemotsional'naya informatsionno-energeticheskaya teoriya ozhireniya [Psycho-emotional information-energetic theory of obesity]. Velikiy Novgorod; Almaty, 2014. 178 p.
 11. Salekhov S.A., Barikova A.R., Yablochkina E.S. Rol' psikhologicheskogo stressa, ego energeticheskogo obespecheniya i sotsial'noy immobilizatsii v razvitiі psikhosomatiki (integrativnyy podkhod) [The role of psychological stress, its energy supply and social immobilization in the development of psychosomatics (integrative approach)]. Coll. of papers 'Psychotherapy, psychology, psychiatry on guard of mental health: St. Petersburg, March 22-24, 2019'. Saint Petersburg, 2019, pp.161-162.
 12. Ukhtomsky A.A. Dominanta [Dominance]. Moscow-Leningrad, "Nauka" Publ., 1966. 273 p.
 13. Anokhin P.K. Uzlavye voprosy teorii funktsional'noy sistemy [Key issues of functional system theory]. Moscow, Nauka, 1980, 196 p.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



УДК 575.17

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).51-57](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).51-57)

СВОЕОБРАЗИЕ НОВГОРОДСКОГО ГЕНОФОНДА В КОНТЕКСТЕ НАРОДОНАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ

Е.В.Балановская***, Д.К.Черневский*, О.П.Балановский*****

THE GENETIC PECULIARITY OF THE NOVGOROD POPULATION IN THE CONTEXT OF ETHNIC GROUPS FROM EUROPEAN RUSSIA

E.V.Balanovska***, D.K.Chernevskiy*, O.P.Balanovsky*****

*Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва

**Биобанк Северной Евразии, Москва

***Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва

Исследован генофонд населения Новгородской области по подробной полногеномной панели. Три изученные новгородские популяции (геномы 15 индивидов) сопоставлены с широким кругом популяций европейской части России и Урала (259 геномов из 21 русских популяций и 442 генома 20 других народов). Обнаружено своеобразие генофонда новгородцев: при объективном разделении генофонда на 8 предковых компонент одна из них составляет основную часть (91%) геномов новгородцев, тогда как в других русских популяциях она составляет лишь треть генофонда и отсутствует у большинства других народов. Эта «новгородская» предковая компонента оказалась столь же характерна для популяций Ярославской области, как и для Новгородской: их аутосомные генофонды практически идентичны. Такие же генетические особенности свойственны и ряду жителей Нижегородской области, генеалогии которых содержат информацию о средневековых переселенцах из Новгорода: это подтверждает, что данная предковая компонента отражает генофонд древней Новгородчины. Анализ 677 геномов из других популяций выявил массовый след «новгородской» компоненты еще в трех популяциях: практически у всех русских Ленского района Архангельской области, у большинства коми-пермяков и у половины геномов води. Выдвинута гипотеза, что этот генетический пласт восходит к генофонду ильменских словен, который в свою очередь унаследовал многие генетические черты местного дославянского населения, генетический портрет которого более тяготеет к востоку (волжским и пермским финно-язычным группам), чем к западу (прибалтийским финно-язычным группам). Публикуемые карты распространения трех из восьми компонент генофонда (условно названных «новгородской», «карельской» и «поморской» компонентами) позволяют специалистам гуманитарных наук, не погружаясь в генетическую специфику, самостоятельно анализировать роль этих трех источников формирования генофонда народов европейской части России.

Ключевые слова: население, генофонд, геногеография, полногеномные панели, Новгородская область, русские популяции, европейская часть России, генетическая история населения

Для цитирования: Балановская Е.В., Черневский Д.К., Балановский О.П. Своеобразие Новгородского генофонда в контексте народонаселения европейской части России // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.51-57. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).51-57](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).51-57)

We studied the gene pool of the Novgorod region of Russia by using the detailed genome-wide Illumina array. Three studied populations from the Novgorod region (15 individual genomes) have been compared with many other groups from European Russia and Ural (259 genomes from 21 ethnic Russian populations and 442 genomes from 20 other ethnic groups). We found the peculiarity of the Novgorod gene pool: when the entire gene pool of European Russia was subdivided into 8 ancestral components, one of these components comprised the vast majority (91%) of the Novgorod gene pool while in other ethnic Russian populations this component comprised only about one third of the gene pool and in most other ethnic groups this component was nearly absent. This "Novgorod" ancestral component was also typical for the populations from Yaroslavl region: the autosomal gene pools of Novgorod and Yaroslavl regions were almost identical. The same genetic peculiarities were also found in genomes of some individuals from the Nizhny Novgorod, whose genealogical medieval ancestors migrated from the Novgorod. This finding conforms that this ancestral component might reflect the ancient Novgorod gene pool. Analysis of 677 genomes from other populations revealed the presence of this "Novgorod" component in three other populations: in almost all studied individuals from the Lensky district of Archangelsk region, in most Komi-Permyak individuals, and in half of Vod individuals. We hypothesized this genetic strata descended from the Ilmen Slovene tribe's gene pool, which in turn contained the genetic legacy of local pre-Slavonic inhabitants, which seemed to have more eastern (Volga-Finnic and Permian-Finnic speaking) than western (Baltic-Finnic-speaking) affinities. In this study we publish three out of eight ancestral genetic components, which we called "Novgorod", "Karelian", and "Pomor" ones. These maps allow humanitarians to analyze the roles of these three sources of gene pool of European Russia without dealing with the specifically genetic details.

Keywords: population, gene pool, gene geography, genome-wide arrays, Novgorod region, ethnic Russian populations, European Russia, genetic history

For citation: Balanovska E.V., Chernevskiy D.K., Balanovsky O.P. The genetic peculiarity of the Novgorod population in the context of ethnic groups from European Russia // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.51-57. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).51-57](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).51-57)

Введение

Современная популяционная генетика стала признанным историческим источником. Изучение процессов, происходящих в населении, ведется генетиками двумя путями — по древней и по современной ДНК. Но хотя успехи палеогенетики велики, данные о древней ДНК служат лишь вспомогательным источником в реконструкции истории населения, всегда выступая в союзе с анализом современного генофонда. Информативность древней ДНК зависит от двух причин. Во-первых, работая с древней ДНК, мы не знаем, дошли ли потомки данного представителя археологической культуры до нас или канули в вечность, не оставив следа в современном населении. Во-вторых, информативность палеодНК зависит от разных аспектов ее изученности: сколько образцов останков наших предков посчастливилось обнаружить в археологических сайтах, насколько хорошо сохранилась в них ДНК, какие части генома удалось проанализировать и насколько полно. Информативность современной ДНК также, конечно, зависит от размера анализируемых выборок и от панели генетических маркеров. Есть и третий фактор, во многом определяющий информативность современной ДНК — это характер сбора выборки. Если выборка собирается не для того, чтобы сделать мгновенный снимок, который из-за динамичности современного населения изменится через пару лет, а для того, чтобы реконструировать его историю, то должна быть тщательно продумана стратегия сбора такой выборки.

Именно так — для целей реконструкции генетической истории — и собиралась выборка новгородского населения: в тех деревнях и селах трех районов Новгородской области, в которых можно надеяться на сохранение генофонда населения исторической Новгородчины. Причем биологические образцы брались только у тех представителей, которые по всем четырем линиям родства происходят из данной местности: у каждого из них оба деда и обе бабушки родились в этих же районах Новгородской области.

Эти популяции были нами ранее изучены [1] по одной из наиболее информативных генетических систем — Y-хромосоме. Поскольку у «мужской» Y-хромосомы нет пары в геноме, то ей не с кем обмениваться своими фрагментами при кроссинговере (что постоянно происходит с другими хромосомами), и поэтому она изменяется только в результате мутаций, по которым можно восстановить все генеалогическое древо по отцовской линии: отец мужчины—дед—прадед—прапрадед и далее вглубь до Адама. Проведенное исследование Y-хромосом населения Новгородской области выявило две его важные особенности. Во-первых, генофонд современной популяции новгородцев хранит генетическую память о древнем населении Новгородчины. Она отражена в двух аспектах: а) сходство с генофондом того региона Псковской области (Порхов), который входил в состав древнего Новгоро-

да; б) различия между разными популяциями новгородцев оказались связаны с особенностями расселения славян вдоль рек и сохранением следов дославянского генофонда в междуречье. Во-вторых, генофонд Новгорода отличается и от южных, и — что стало неожиданностью — от северных русских популяций. Такое особое положение Y-хромосомного генофонда нашло отражение в самом названии статьи: Новгородская популяция «между севером и югом» [1].

Цель данной работы — детальный анализ новгородского генофонда уже не по Y-хромосоме, а по наиболее обширной из ныне существующих полногеномных панелей, включающей аутосомные ДНК маркеры со всех хромосом генома.

Генофонд популяций Новгородской области ранее систематически изучался только по однородительским маркерам (митохондриальная ДНК и Y-хромосома) в работах [2-4]. Что же касается аутосомных маркеров, то такие работы по населению Новгородской области крайне немногочисленны и касаются микросателлитов [5, 6] и генов пигментации [7]. Поэтому данное исследование позволит впервые охарактеризовать население Новгородской области по маркерам, равномерно охватывающим основную часть генома.

Материалы и методы

Методически исследование населения Новгородской области повторяет нашу работу по населению Тверской области [4], в которой материалы и методы детально описаны, поэтому укажем лишь те моменты, которые важны для понимания результатов.

Если при анализе одного маркера необходима выборка в 100 и более индивидов, то при изучении полногеномных панелей, включающих сотни тысяч ДНК маркеров, адекватной считается выборка в 5-15 образцов. В выборку новгородцев вошли 15 образцов из трех популяций северо-востока Новгородской области. Популяция №1 «Любытино» расположена на слиянии рек Белой и Мсты — судоходной реки, связывающей с Балтикой, которая служила важным военным и торговым путем. Здесь находится самая крупная в этом регионе группа длинных курганов, но также часты и сопки. Эти два типа искусственных насыпей (длинные курганы и сопки) являются маркерами разных археологических культур. Любытино одно время было главным конкурентом Великого Новгорода и в своих отношениях тяготело к нему. Популяция №2 «Кабожа» расположена на притоке Мологи и через Волгу связана с Каспийским бассейном. Хотя от Любытино до Кабожи менее 100 км, но и сейчас это малопроезжая местность с низкой плотностью населения. Здесь также расположены большие группы длинных курганов, а также сопки. Исторически Кабожа тяготеет к Вологодской области, с которой связана водным путем. Популяция №3 «Анциферово» находится между популяциями «Любытино» и «Кабожа», но разительно от них отличается: и по ландшафту — вместо крупных рек множест-

во озер, соединенных в единую систему; и по археологической культуре — отсутствие длинных курганов, а только редкие небольшие «сопки»; и по расселению — вместо крупных поселений небольшие селения около холмов и озер, причем многие названия нынешних селений восходят к 16 веку. Для этой популяции характерна самая низкая плотность населения и очень слабые миграционные потоки. Генетические данные об изученных образцах Новгородской области размещены в базе данных GG-base [8].

Выборка из Нижегородской области (в основном из Павловского и Сосновского районов) включила 8 геномов индивидов, предки которых, согласно их генеалогическим преданиям, происходят из Великого Новгорода. Для сравнения привлечены также образцы из 20 русских популяций (251 геном) и популяций 20 других народов (442 генома) европейской части России и Урала. Суммарно в анализ вошли 716 геномов из 42 популяций, перечисленных в таблице с указанием объема выборки из каждой популяции.

Генотипирование полногеномной панели SNP маркеров выполнено с помощью биочипа Infinium OmniExome BeadChip Kit (Illumina, США) на приборе iScan (Illumina, США). Первичный анализ и оценка качества проведены в программе GenomeStudio v2011.1. Для исследованных образцов показатель CallRate составлял не менее 0,99.

Анализ генотипов всех 716 геномов из 42 популяций проведен методом ADMIXTURE. Этот метод [9] за последние 10 лет стал, наряду с анализом главных компонент, общепризнанным и базовым методом описания генетической структуры популяций по полногеномным данным. Он дает количественную оценку вклада различных предковых компонент в каждый индивидуальный геном, при этом генетический состав каждой компоненты определяется автоматически, исходя из первичных данных (изученных геномов). Таким образом, результаты применения этого метода являются объективными, не зависящими от исследователя, и единственным параметром, задаваемым исследователем, является число предковых компонент k . На практике анализ проводится для набора разных k (обычно от 2 до 20), и рассматривается вся совокупность результатов. При $k = 2$ для каждого проанализированного генома выявляется вклад всего двух предковых компонент. При увеличении k программа для тех же геномов рассчитывает все большее число более дробных предковых компонент (при $k = 3$ три компоненты, при $k = 4$ — четыре компоненты, при $k = 15$ — пятнадцать компонент). Таким образом при большом числе k можно выделить все более «частные» компоненты, характерные для малых групп или даже отдельных популяций. При каждом k программа выдает количественную оценку вклада каждой из предковых компонент в каждый индивидуальный геном. Далее, усредняя вклад данной компоненты в геномы всех индивидов из данной популяции, можно оценить вклад каждой компоненты в генофонд каждой популяции.

Полученные величины вклада той или иной предковой компоненты в каждую изученную популяцию могут быть картографированы. Для реконструкции генетической истории Новгородчины построены

4 карты для трех «предковых компонент»: две карты компоненты, условно названной «новгородской» (при $k = 8$ и при $k = 14$), карта компоненты, условно названной «поморской» (при $k = 8$), и карта компоненты, условно названной «карельской» (при $k = 8$). Карты созданы с помощью картографического пакета «GeneGeo» [10,11] методом средневзвешенной интерполяции с радиусом влияния 700 км и значением весовой функции, равным 3.

Результаты и обсуждение

Мы изучили генофонд коренного населения Новгородской области, проанализировав его методом ADMIXTURE совместно с другими популяциями Восточно-Европейской равнины и Урала. Для каждого из 716 геномов из 22 русских популяций и 20 популяций других этносов (от саамов и карел на западе до обских угров на востоке) анализ ADMIXTURE провели 14 раз, последовательно задавая число «предковых компонент» от $k = 2$ до $k = 15$. В результате получили для каждого из 716 геномов по 119 значений компонент. Их анализ подтвердил, что при многих k выявляется компонента, достигающая максимума в новгородской популяции и редкая в большинстве других групп населения. В частности, при восьми предковых компонентах ($k = 8$) одна из них (8k_5k) достигает максимальных значений именно у новгородцев, составляя почти весь их генофонд (91%). Та же картина повторяется при увеличении числа компонент до 14 (компонента 14k_6k). Значения этих двух «предковых компонент» (8k_5k и 14k_6k) приведены в таблице для всех изученных популяций, а на рис. 1 и 2 приведены результаты их картографирования.

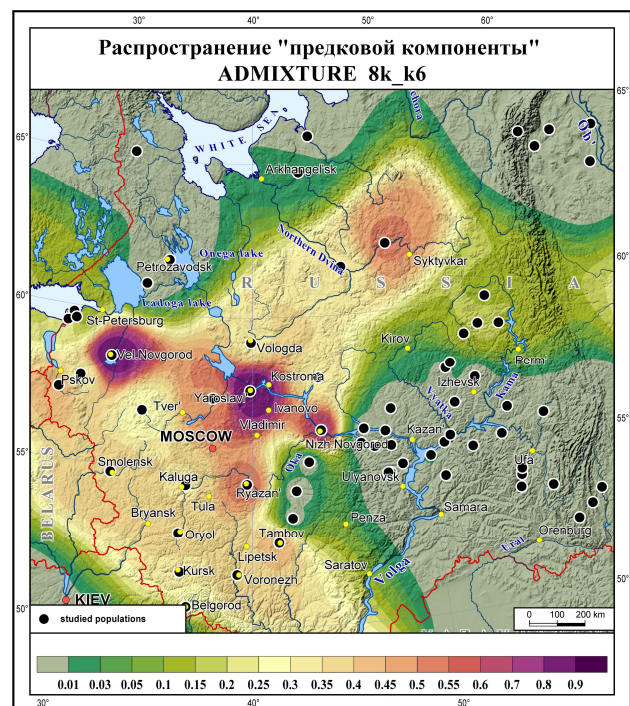


Рис.1. Распространение условно «новгородской» предковой компоненты ADMIXTURE (при $k = 8$ предковых компонент). Высокие значения предковой компоненты обозначены красно-коричневыми тонами, низкие — зелеными, отсутствие — серым цветом, шкала переходов приведена в легенде под картой; изученные популяции обозначены черными кружками

ПОПУЛЯЦИЯ	N (число геномов)	Число предковых компонент k , %					
		$k = 8$			$k = 14$		
		MEAN	MIN	MAX	MEAN	MIN	MAX
РУССКИЕ							
Архангельская обл., Красноборский р-н	15	31	17	59	1	0	6
Архангельская обл., Ленский р-н	9	51	32	68	31	0	62
Архангельская обл., Лешуконский р-н	15	0	0	0	0	0	0
Архангельская обл., Пинежский р-н	20	2	0	21	1	0	24
Белгородская обл.	8	26	0	43	0	0	0
Вологодская обл.	10	34	8	50	0	0	1
Воронежская обл.	10	38	28	53	0	0	0
Казачи кубанские	10	38	28	53	5	0	44
Калужская обл.	10	35	26	43	0	0	0
Костромская обл.	20	34	24	45	0	0	3
Курская обл.	10	34	26	49	0	0	0
Нижегородская обл.	8	67	0	100	54	0	100
Новгородская обл.	15	91	71	100	100	100	100
Орловская обл.	10	38	27	49	0	0	0
Псковская обл., Островский р-н	14	43	35	57	0	0	2
Псковская обл., Порховский р-н	15	30	13	50	2	0	32
Рязанская обл.	10	53	0	100	25	0	100
Смоленская обл.	10	38	28	49	0	0	0
Тамбовская обл.	10	44	39	52	0	0	0
Тверская обл. (юго-запад, центр)	14	27	0	47	1	0	13
Тверская обл. (восток, Кашинский р-н)	15	50	31	100	27	0	100
Ярославская обл.	16	90	43	100	87	0	100
ДРУГИЕ ЭТНОСЫ							
Башкиры	41	0	0	0	0	0	0
Бесермяне	10	3	0	31	3	0	30
Вепсы	10	0	0	0	0	0	0
Водь	6	14	0	43	0	0	0
Ижора	14	1	0	33	0	0	0
Карелы	27	0	0	0	0	0	0
Коми-зыряне	7	0	0	0	0	0	0
Коми-пермяки	47	15	0	35	0	0	0
Литовцы	8	0	0	0	0	0	0
Манси	21	0	0	0	0	0	0
Марийцы	22	0	0	0	0	0	0
Мордва-мокша	11	0	0	0	0	0	0
Мордва-шокша	9	0	0	0	0	0	0
Мордва-эрзя	19	0	0	2	0	0	0
Саамы	3	0	0	0	0	0	0
Татары уральские	41	0	0	6	0	0	2
Удмурты	18	0	0	0	0	0	0
Украинцы	77	0	0	0	0	0	0
Ханты	21	0	0	0	0	0	0
Чуваши	30	0	0	0	0	0	0

Обозначения:

N — число изученных геномов данной популяции; MEAN — средний вклад предковой компоненты в генофонд данной популяции; MIN — минимальное значение предковой компоненты среди изученных геномов данной популяции; MAX — максимальное значение предковой компоненты среди изученных геномов данной популяции.

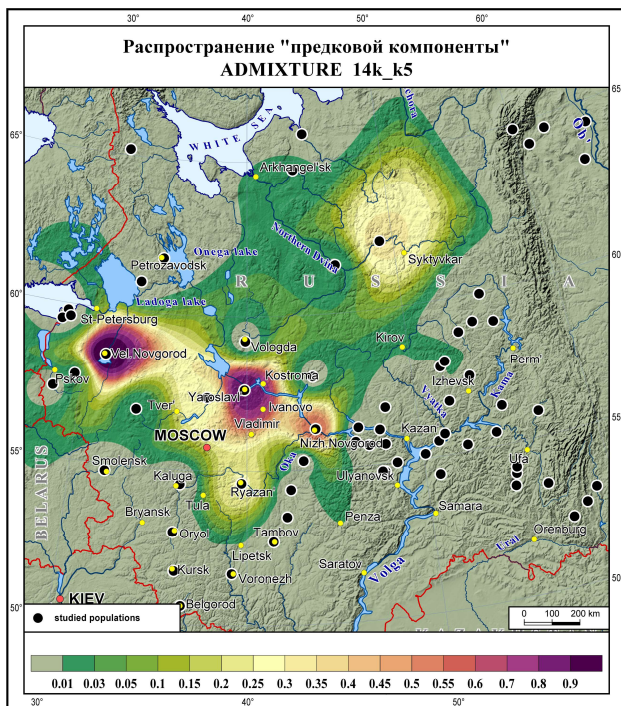


Рис.2. Распространение условно «новгородской» предковой компоненты ADMIXTURE (при $k = 14$ предковых компонент). Высокие значения предковой компоненты обозначены красно-коричневыми тонами, низкие — зелеными, отсутствие — серым цветом, шкала переходов приведена в легенде под картой; изученные популяции обозначены черными кружками

И таблица, и карта (рис.1) подтверждают, что эта компонента была вполне заслуженно названа «новгородской»: оказалось, что она составляет две трети (67%) генофонда тех нижегородцев, генеалогии которых предположительно ведут к Новгороду Великому. При индивидуальном рассмотрении этих геномов выявлено, что у двоих нижегородцев эта компонента вообще отсутствует, у одного на уровне $k = 8$ составляет треть генома (38%), зато у всех остальных пяти нижегородцев эта компонента достигает 99% (см. табл.). На уровне $k = 14$ эта информация уточняется: из этих пяти нижегородцев геномы троих по всем линиям родства восходят к Новгороду Великому (100% генома), у одного — по 81% линиям родства, а еще у одного — наполовину (51%). Иными словами, анализируя индивидуальные геномы, мы можем предполагать, в какой мере они унаследовали тот генетический пласт, к которому принадлежало население древнего Новгорода.

Во всех остальных русских популяциях при $k = 8$ (см. табл.) «новгородская» компонента составляет в среднем треть генофонда (34%). Важное исключение связано с ярославской популяцией, в генофонде которой «новгородская» предковая компонента почти столь же велика (90%), как и в новгородской. Причем в выборку Ярославской области вошли представители самых разных ее субпопуляций [12] — и моложане, и сицкари, и кацкари, и представители разных районов (Брейтовского, Мышкинского, Угличского). И тем не менее, все они при $k = 8$ несут в своем геноме «новгородскую» предковую компоненту, а при $k = 14$ у 80% ярославцев весь геном (100%) принадлежит к «новгородской» компоненте.

При переходе на большее число предковых компонент ($k = 14$) средний вклад «новгородской» предковой компоненты в русские генофонды резко снижается с 34% до 5%, причем формируется (кроме новгородской и ярославской популяций) за счет только трех популяций (табл.): Ленского района Архангельской области, Кашинского района Тверской области, Михайловского и Спасского районов Рязанской области (при отсутствии данных по смежным районам эти данные могут быть интерполированы и на значительные территории указанных областей). Но при рассмотрении индивидуальных геномов эти три популяции оказываются очень разными.

В Ленском районе Архангельской области все индивиды, кроме одного, несут «новгородскую» предковую компоненту, хотя ни у кого она не достигает 100% (в среднем — 50% генома). Ее присутствие практически во всех геномах говорит о неслучайном сходстве этой популяции с Новгородской, указывая или на массовую миграцию, или же на древний, общий с населением Новгородчины генетический пласт.

В Кашинском районе Тверской области, напротив, «новгородская» предковая компонента обнаружена лишь у трех индивидов, но составляет 80-100% их геномов. Это указывает на включение в популяцию лишь отдельных мигрантов из Новгородских земель, тем более, что в других районах Тверской области она практически отсутствует. Аналогичная небольшая миграция фиксируется в Рязанской области: в двух — 100% «новгородской» компоненты, в одном — 50%.

Таким образом, только в Ленском районе Архангельской области обнаружен массовый след «новгородской» предковой компоненты, но север Тверской области, Рязанская и Нижегородская области вовлечены в сферу влияния Новгородско-Ярославского генофонда (рис.1 и 2).

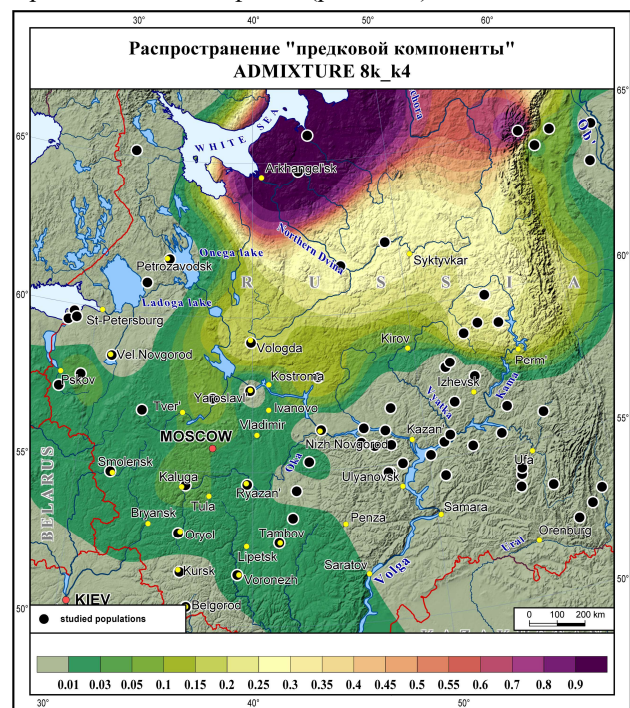


Рис.3. Распространение условно «поморской» предковой компоненты ADMIXTURE (при $k = 8$ предковых компонент). Высокие значения предковой компоненты обозначены красно-коричневыми тонами, низкие — зелеными, отсутствие — серым цветом, шкала переходов приведена в легенде под картой; изученные популяции обозначены черными кружками

Происхождение этого генетического пласта можно объяснять как минимум тремя гипотезами: генетического влияния Новгородчины, генетического наследия ильменских словен и более древнего генетического следа дославянского населения. Для их верификации приведем карты еще двух предковых компонент.

Одна из них (рис.3, условно «поморская») наиболее характерна для северных русских популяций Архангельской области. Она убедительно демонстрирует, что Русский Север генетически отличен от Новгородчины, хотя исторически он очень тесно с ней связан. Таким образом, карта на рис.3 ставит под сомнение первую гипотезу.

Гипотезу влияния ильменских словен проверить сложно, поскольку по их генофонду отсутствуют данные древней ДНК. Но несовпадение ареала «новгородской» компоненты с ареалом расселения новгородских словен значительно ослабляет эту гипотезу.

Для рассмотрения третьей гипотезы отметим, что наиболее вероятным кандидатом на роль дославянского субстрата для Новгородско-Ярославского круга популяций может быть мера. Анализ субстратной топонимии показывает, что языки меры принадлежали в целом к западному кругу финно-угорской лингвистической группы [13-16]. Условно «карельская» карта (рис.4) отражает генетические связи с финноязычным населением северо-запада России — вепсами, водью, ижорой и карелами. Эта карта противоречит третьей гипотезе проявления дославянского финноязычного населения в обнаруженной «новгородской» предковой компоненте, если связывать это дославянское население с народами прибалтийско-финской ветви.

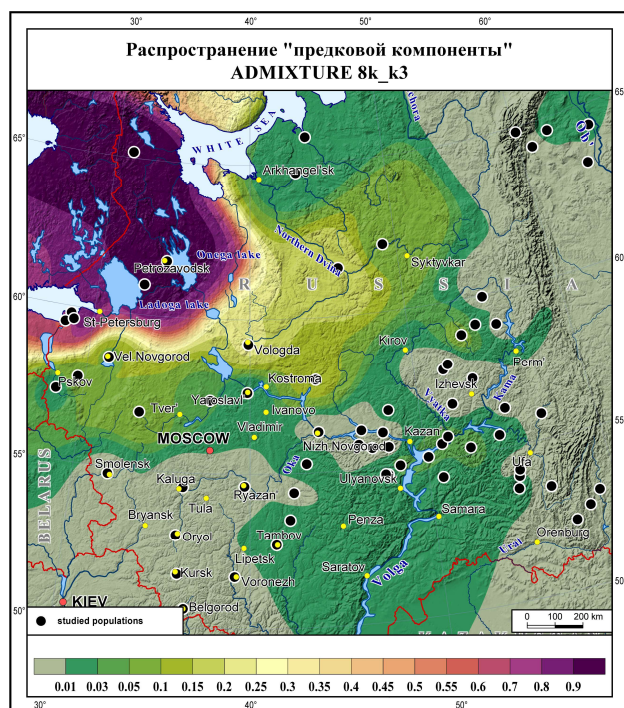


Рис.4. Распространение условно «карельской» предковой компоненты ADMIXTURE (при $k = 14$ предковых компонент). высокие значения предковой компоненты обозначены красно-коричневыми тонами, низкие — зелеными, отсутствие — серым цветом, шкала переходов приведена в легенде под картой; изученные популяции обозначены черными кружками

Не найдя подтверждений трем гипотезам, сформированным на основе исторических данных, обратимся к биологическим и для этого рассмотрим, генофонды каких народов проявили сходство с «новгородской» предковой компонентой (табл.). Среди 10 геномов бесермян оказался лишь один образец с 31% вкладом «новгородской» предковой компоненты, что может быть связано со случайной редкой миграцией. Среди 6 геномов води половина образцов содержит «новгородскую» предковую компоненту (в среднем по 28% генома). Это уже может указывать на стабильную связь с Новгородчиной. Однако из всех изученных народов европейской части России наиболее значительный след «новгородской» предковой компоненты обнаружен у коми-пермяков — почти все изученных геномы (80%) несут в среднем 20% «новгородской» предковой компоненты, причем они в равной мере характерны для всех изученных популяций коми-пермяков. Таким образом, из всех современных народов европейской части России и Урала именно коми-пермяки оказываются наиболее близки к генетической общности новгородской и ярославской популяций.

Заключение

Отметим, что исследование, проведенное по столь обширной полногеномной панели и корректным выборкам, дает устойчивый результат, который не может существенно измениться, а лишь корректироваться при введении новых выборок из других популяций. Поэтому вывод о том, что на уровне восьми предковых компонент всего генофонда народонаселения европейской части России и Урала ярко проявляется «новгородская» компонента, заслуживает внимания. На то, что этот пласт трудно свести к генофонду только Новгородчины, указывает удивительное единство генофондов Новгородских и Ярославских земель: 90% их генофондов составляет «новгородская» предковая компонента. Возможно, такая связь Новгорода и Ярославля лишний раз подтверждает, что Новгородский университет справедливо носит имя Ярослава Мудрого.

Массовый след «новгородской» предковой компоненты обнаружен в трех популяциях: 1) практически у всех русских Ленского района Архангельской области (в среднем 50% генома); 2) у подавляющего большинства коми-пермяков (в среднем 20% генома у этих индивидов); 3) лишь в половине геномов води (в среднем 30% их генома). Этот интригующий результат позволяет выдвинуть рабочую гипотезу, что генетический пласт, объединяющий Новгородчину и Ярославщину, восходит к генофонду ильменских словен, который унаследовал многие генетические черты того местного дославянского населения, генетический портрет которого более тяготеет к восточной (коми), а не к западной ветви финноязычных популяций.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено Этическим Комитетом Медико-генетического научного центра (протокол №3/1 от 5 сентября 2018 г.), все обследуемые подписали добровольное информированное согласие.

Благодарности: мы благодарим всех доноров образцов, которые принимали участие в данном исследовании, АНО «Биобанк Северной Евразии» за предоставление коллекций ДНК.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и образования РФ (Госконтракт # 011-17 от 26.09.2017) в рамках научно-технической программы Союзного государства «ДНК-идентификация» (работы по генотипированию), Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ для Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (биоинформатический анализ данных) и гранта РФФИ № 20-09-00479а (картографический анализ, интерпретация результатов, написание текста статьи).

1. Балановская Е.В., Агджоян А.Т., Схалыхо Р.А. и др. Генофонд новгородцев: между севером и югом // Генетика. 2017. Т.53. №11. С.1338-1348. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817110029>
2. Lunkina A.V., Denisova G.A., Derenko M.V., Malarchuk B.A. Mitochondrial DNA variation in two Russian populations from Novgorod oblast // Genetika. 2004. T. 40(7). P.975-980.
3. Maliarchuk B.A., Derenko M.V. Gene pool structure of Russian populations from the European part of Russia inferred from the data on Y chromosome haplogroups distribution // Russian Journal of Genetics. 2008. V.44(2). P.187-192. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795408020105>
4. Балановский О.П., Горин И.О., Записецкая Ю.С. и др. Взаимодействие генофондов русского и финноязычного населения Тверской области: анализ 4 млн SNP-маркеров // Вестник РГМУ. 2020. №6. С.15-22. DOI: <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.072>
5. Skakun V.N., Aseev M.V., Shawi A., Baranov V.S. Comparative analysis of allele polymorphism of three short tandem repeats in the Russian, Uzbek and Georgian populations // Genetika. 1999. T. 35(9). P.1280-1288.
6. Popova S.N., Slominsky P.A., Pocheshnova E.A. et al. Polymorphism of trinucleotide repeats in loci DM, DRPLA and SCA1 in East European populations // Eur J Hum Genet. 2001. T.9(11). P.829-835.
7. Maliarchuk B.A., Perkova M.A., Derenko M.V. Polymorphism of pigmentation genes (OCA2 and ASIP) in some populations of Russia // Russian Journal of Genetics. 2009. V.45(3). P.351-355. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1022795409030144>
8. GG-base [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gg-base.org/> (дата обращения 27.03.2021).
9. Alexander D.H., Novembre J., Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals // Genome Research. 2009. Vol. 19. P.1655-64. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.094052.109>
10. Кошель С.М. Геоинформационные технологии в геногеографии // Современная географическая картография. М: Дата+, 2012. С.158-166.
11. Ilumae A., Reidla M., Chukhryaeva M. et al. Human Y Chromosome Haplogroup N: A Non-trivial Time-Resolved Phylogeography that Cuts across Language Families // Am J Hum Genet. 2016. Vol. 99. P.163-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.025>
12. Чухряева М.И., Павлова Е.С., Напольских В.В. и др. Сохранились ли следы финно-угорского влияния в генофонде русского населения Ярославской области? Свидетельства Y-хромосомы // Генетика. 2017. Т.53. №3. С.378-389. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817030043>
13. Хелимский Е.А. Северо-западная группа финно-угорских языков и её субстратное наследие // Вопросы ономастики. 2006. №3. С.38-51.
14. Матвеев А.К. Субстратная топонимия Русского Севера. Ч.III. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2007. 296 с.
15. Матвеев А.К. Субстратная топонимия Русского Севера. Ч.IV. Топонимия мерянского типа. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2015. 313 с.

16. Смирнов О.В. «Марийская» гипотеза в исследовании топонимии Оки и Унжи и западные границы древнемарийской топонимии // Вопросы ономастики. 2015. №2(19). С.7-61. DOI: https://doi.org/10.15826/vopr_onom.2015.2.001

References

1. Balanovskaya E.V., Agdzhoian A.T., Skhalyakho R.A., et al. Genofond novgorodtsev: mezhdru severom i yugom [Gene Pool of the Novgorod Population: Between the North and the South]. Genetika, 2017, vol. 53, no.11, pp. 1338-1348. DOI: 10.7868/S0016675817110029
2. Lunkina A.V., Denisova G.A., Derenko M.V., et al. Mitochondrial DNA variation in two Russian populations from Novgorod oblast. Genetika, 2004, vol.40(7), pp.975-80.
3. Maliarchuk B.A., Derenko M.V. Gene pool structure of Russian populations from the European part of Russia inferred from the data on Y chromosome haplogroups distribution. Genetika, 2008, vol.44(2), pp.226-31. DOI: 10.1134/S1022795408020105
4. Balanovskiy O.P., Gorin I.O., Zapisetskaya Yu.S. et al. Vzaimodeystvie genofondov russkogo i finnoyazychnogo naseleniya Tverskoy oblasti: analiz 4 mln SNP-markerov [Interactions between gene pools of Russian and Finnish-speaking population from Tver region: analysis of 4 mln SNP markers]. Vestnik RGMU, 2020, no.6, pp.24-31. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.072
5. Skakun V.N., Aseev M.V., Shawi A., et al. Comparative analysis of allele polymorphism of three short tandem repeats in the Russian, Uzbek and Georgian populations. Genetika, 1999, vol. 35(9), pp. 1280-8.
6. Popova S.N., Slominsky P.A., Pocheshnova E.A., et al. Polymorphism of trinucleotide repeats in loci DM, DRPLA and SCA1 in East European populations. Eur J Hum Genet, 2001, vol.9(11), pp.829-35.
7. Maliarchuk B.A., Perkova M.A., Derenko M.V. Polymorphism of pigmentation genes (OCA2 and ASIP) in some populations of Russia. Genetika, 2009, vol. 45(3), pp. 401-5. DOI: 10.1134/S1022795409030144
8. GG-base. Available at: <https://www.gg-base.org/>. (accessed 27.03.2021).
9. Alexander D.H., Novembre J., Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. Genome Research, 2009, vol.19, pp.1655-64. DOI:10.1101/gr.094052.109
10. Koshel' S.M. Geoinformatsionnye tekhnologii v geno-geografii. Sovremennaya geograficheskaya kartografiya [Geoinformation technologies in genogeography: Modern geographic cartography]. Moscow, Data+ Publ., 2012, pp.158-166.
11. Ilumae A., Reidla M., Chukhryaeva M., et al. Human Y Chromosome Haplogroup N: A Non-trivial Time-Resolved Phylogeography that Cuts across Language Families. Am J Hum Genet, 2016, vol.99, pp.163-173. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.05.025
12. Chukhryaeva M.I., Pavlova E.S., Napol'skikh V.V., et al. Sokhranilis' li sledy finno-ugorskogo vliyaniya v genofonde russkogo naseleniya Yaroslavskoy oblasti? Svidetel'stva Y-khromosomy [Is There a Finno-Ugric Component in the Gene Pool of Russians from Yaroslavl Oblast? Evidence from Y Chromosome]. Genetika, 2017, vol.53, no.3, pp.378-389. DOI: 10.7868/S0016675817030043
13. Khelimskiy E.A. Severo-zapadnaya gruppa finno-ugorskikh yazykov i ee substratnoe nasledie [Northwestern group of Finno-Ugric languages and its substrate heritage]. Voprosy onomastiki, Ekaterinburg, 2006, no. 3, pp. 38-51.
14. Matveev A.K. Substratnaya toponimiya Russkogo Severa. Chast' III [Substratum toponymy of the Russian North. Part III]. Ekaterinburg, Uralskii Univ. Publ., 2007. 215 p.
15. Matveev A.K. Substratnaya toponimiya Russkogo Severa. Chast' IV. Toponimiya meryanskogo tipa [Substratum toponymy of the Russian North. Part IV. Meryan type toponymy]. Ekaterinburg, Uralskii Univ. Publ., 2015. 313 p.
16. Smirnov O.V. «Mariyskaya» gipoteza v issledovanii toponimii Oki i Unzhi i zapadnye granitsy drevnemariyskoy toponimii [The "Mari" hypothesis in the study of the Oka and Unzha toponymy and the western boundaries of the ancient Mari toponymy]. Voprosy onomastiki, Ekaterinburg, 2015, no. 2(19), pp. 7-61. doi: 10.15826/vopr_onom.2015.2.001.

COVID-19 И ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Л.А.Болотская, Р.К.Смышляева

COVID-19 AND TYPES OF ALLERGIC REACTIONS

L.A.Bolotskaya, R.K.Smyshlyayeva

Сургутский государственный университет ХМАО-Югры, pathology528@mail.ru

Нами проанализирована взаимосвязь этапов формирования и развития реакций III типа и коронавирусной инфекции и общность патогенеза. Этиологический фактор, связанный с вирусом SARS-CoV-2, генетические факторы, медиаторы воспаления, тканевое повреждение, фармакотерапия демонстрируют много сходного с данным типом аллергических реакций.

Ключевые слова: типы иммунных реакций, аутоиммунные заболевания, аутоиммунитет, эндотелиальная дисфункция, SARS-CoV-2

Для цитирования: Болотская Л.А., Смышляева Р.К. COVID-19 и типы аллергических реакций // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.58-60. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).58-60](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).58-60)

We have analyzed the relationship between the stages of formation and development of type III reactions and coronavirus infection and the generality of pathogenesis. The etiological factor associated with the SARS-CoV-2 virus, genetic factors, inflammatory mediators, tissue damage, pharmacotherapy have much in common with this type of allergic reaction.

Keywords: types of immune responses, autoimmune diseases, autoimmunity, endothelial dysfunction, SARS-CoV-2

For citation: Bolotskaya L.A., Smyshlyayeva R.K. COVID-19 and types of allergic reactions // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.58-60. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).58-60](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).58-60)

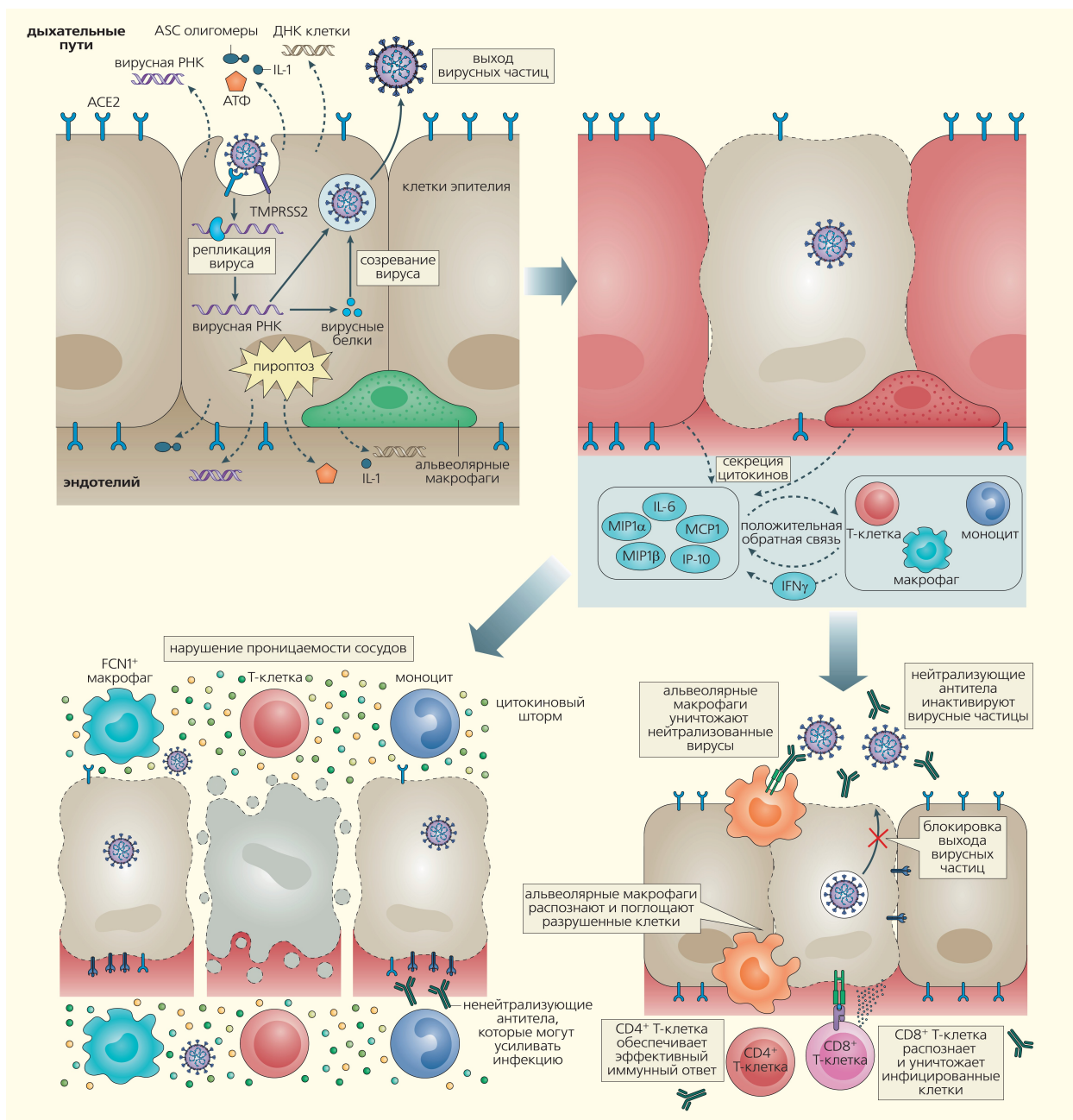
В нашей статье «Типы аллергических реакций, механизмы их развития. III тип аллергических реакций. Часть I» [1], описывая патогенез этого типа реакций (иммунокомплексные преципитиновые), мы упоминали иммунные комплексы, образованные антигеном и соответствующим иммуноглобулином, приводящие к повреждению тканей и развитию аутовоспалительной реакции через активацию факторов системы комплемента [2]. Особенно широко проблема иммунопатологии привлекла наше внимание во время развития пандемии коронавирусной болезни-2019 (COVID-19), поскольку этиологический фактор, связанный с вирусом SARS-CoV-2, генетические факторы, медиаторы воспаления, тканевое повреждение, фармакотерапия демонстрируют много сходного с данным типом аллергических реакций, подразумеваемая аутовоспаление [3].

Существующие гипотезы аутоиммунных расстройств, роли инфекции в их развитии полностью не объясняют процессы патогенеза, однако роль вирусов остается значимой в развитии аутоиммунной патологии, поскольку раскрывается взаимодействие инфекции с тканями-мишенями [4]. Имеющиеся исследования [5-7], описывая жизненный цикл коронавируса SARS-CoV-2, позволяют рассматривать его как суперантиген. Жизненный цикл коронавируса в клетках хозяина при развитии инфекции (проникновение вируса в клетку, трансляция полипротеинов и процессинг репликативного комплекса, репликация и транскрипция вируса, синтез структурных белков, сборка и отпочковывание вирионов, выход — экзоцитоз) стандартен для любой вирусной инфекции с той лишь поправкой, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клет-

ку с помощью S-белка при взаимодействии с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ2), экспрессия которого наблюдается на клетках большинства тканей [8], в том числе в нервных клетках различных отделов головного мозга, что делает их чувствительными к инфицированию вирусом SARS-CoV-2 и приводит к развитию различной неврологической патологии [9]. Вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать разбалансировку («асинхронизацию») врожденного и приобретенного иммунного ответа: замедленный синтез интерферонов в первые дни инфекции, подавление функции Т-лимфоцитов в верхних дыхательных путях с последующим угнетением местной иммунной защиты на фоне развивающегося «цитокинового шторма». Это частично объясняет причины развития тяжелых форм коронавирусной инфекции у людей старше 60 лет, чей тимус не производит новые Т-лимфоциты [10].

В работах [5,10] описывается механизм развития иммунокомплексной патологии следующим образом: в дыхательных путях вирус SARS-CoV-2 связывается с поверхностными рецепторами (ACE2 и TMPRSS2) эпителиальных клеток, проникнув в которые вирус размножается и выходит в межклеточное пространство. Молекулы разрушенных эпителиальных клеток АТФ, нуклеиновые кислоты (вирусная РНК, ДНК клетки), ASC олигомеры активируют альвеолярные макрофаги с последующей продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IP-10, MIP1 α , MIP1 β и MCP1).

Происходит привлечение других клеток иммунного воспаления (моноцитарно-макрофагального ряда), обеспечивающих презентацию антигена в ком-



Варианты развития иммунного ответа в норме и при COVID-19 [10]

плексе с белками II класса главного комплекса гистосовместимости Т-хелперами 1 типа (Th1) и антигенчувствительным клоном В-лимфоцитов, секрета Th1 гуморальных индукторов иммунопоэза интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерферона-γ (ИФ-γ). Последующая стимуляция пролиферации и дифференцировки соответствующих антигенчувствительных клонов В-лимфоцитов приводит к усилению продукции преципитирующих и комплементсвязывающих антител (АТ) классов IgG1, IgG2, IgG3 и IgM (см. рис.).

В случае развития нормэргического воспаления (внизу справа) Т-киллеры уничтожают зараженные клетки, образовавшиеся АТ нейтрализуют вирусные частицы, а макрофаги быстро очищают легкие от вирусных частиц и остатков погибших клеток. В случае гиперэргического иммунного ответа (внизу слева) активность клеток врожденного иммунитета продолжает нарастать, формируется жизнеугрожаю-

щий феномен «цитокинового шторма», который заключается в неконтролируемой гиперпродукции ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -7, -8, -9, -10, -17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли-α, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, а также хемокинов (CCL-1, -3, -5, -8) [11,12].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 индуцирует аутовоспалительные процессы, при которых ключевым звеном в патогенезе COVID-19 является феномен «цитокинового шторма», что и создает фармакотерапевтическую мишень у таких пациентов. Наряду с этими процессами формируется мультиорганный патология, охарактеризованная как «тромбовоспаление», лежащая в основе COVID-19-ассоциированной коагулопатии. По мнению Е.Л.Насонова: «патогенетические

механизмы тромбовоспаления опосредуются комплексным синергическим взаимодействием «провоспалительных» цитокинов (и других медиаторов воспаления), компонентов системы комплемента, формированием NETs (neutrophil extracellular traps), индуцирующих активацию/повреждение эндотелиальных клеток (эндотелиопатия/эндотелиит), тромбоцитов (тромбопатия)» [13], характеризуя общность иммунопатогенеза COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями, имеющими в своей основе дисфункцию эндотелия [14,15]. Это накладывает требования к проведению диагностических мероприятий данной патологии, при которой, помимо стандартных методов диагностики вируса COVID-19 необходимо лабораторное определение маркеров острого воспаления, в частности — Д-димера, поскольку высокие цифры Д-димера являются также предикторами развития тромбозов [16].

1. Болотская Л.А. Типы аллергических реакций, механизмы их развития. III тип аллергических реакций. Ч. I. // Вестник СурГУ. Медицина. 2016. №3(29). С.6-14.
2. Литвицкий П.Ф. Иммунопатологические синдромы. Аллергия. // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т.6. №5. С.82-86.
3. Ярлин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. 752 с.
4. Москалец О.В. Роль инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний. // Казанский медицинский журнал. 2017. Т.98. №4. С.586-591.
5. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. 2020. V.20. P.363-374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-03111-8>
6. Huang K.J., Su I.J., Theron M. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // J. Med. Virol. 2005. V.75(2). P.185-194. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.20255>
7. Nile S.H., Nile A., Qiu J. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons // Cytokine Growth Factor Rev. 2020. V.53. P.66-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
8. Lite C., Ahmed S.S.S.J., Juliet M., Freddy A.J. SARS-CoV-2/human interactome reveals ACE2 locus crosstalk with the immune regulatory network in the host // Pathogens and disease. 2021. V.79(2). Article number: ftab005. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftab005>
9. Zareh-Shahamati S., Noorbakhsh M., Digaleh H., Safarpour-Lima B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and seizure: An insight into the pathophysiologic mechanisms // Current journal of neurology. 2021. V.20. №1. P.43-48.
10. Кондратова М.С. Не «просто грипп» или особенности иммунного ответа при COVID-19. // Природа. 2020. №6. С.3-7. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0032874X20060010>
11. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. // Lancet. 2020. Vol.395 (10229). P.1033-1034. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
12. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко // Медицинский совет. 2020. №8. С.135-143. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-8-135-143>
13. Насонов Е.Л. Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии: уроки коронавирусной болезни – 2019 (COVID-19). // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2021. Т.100. №2. С.12-16 DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-12-17>
14. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., Judith A. James. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment

implications // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. V.16 (10). P.581-589. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0474-5>

15. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю. и др. Эндотелий in vivo и in vitro. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры. // Наука молодых. 2019. Т.7. №3. С.450-465. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973450-465>
16. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 // Вестник ДГМА. 2020. № 2 (35). С.40-61.

References

1. Bolotskaia L.A. Tipy allergicheskikh reaktsii, mekhanizmy ikh razvitiia. III tip allergicheskikh reaktsii. Ch. I. // Vestnik SurGU. Meditsina. 2016. №3(29). S.6-14.
2. Litvitsky P.F. Immunopathological syndromes. Allergy. // Questions of modern pediatrics. 2007. Vol.6. No. 5. S.82-86.
3. Yarilin A. A. Immunology. M.: GEOTARMedia, 2010. P.752.
4. Moskalets O.V. The role of infection in the development of autoimmune diseases. // Kazan medical journal. 2017. T.98. No. 4. S. 586-591.
5. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat. Rev. Immunol. 2020. 20: 363–374. DOI:10.1038/s41577-020-03111-8
6. Huang K.J., Su I.J., Theron M. et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. J. Med. Virol. 2005. 75(2): 185–194. DOI:10.1002/jmv.20255
7. Nile S.H., Nile A., Qiu J. et al. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. Cytokine Growth Factor Rev. 2020. S1359–6101(20)30070-8. DOI:10.1016/j.cytogfr.2020.05.002
8. Lite C., Ahmed S.S.S.J., Juliet M., Freddy A.J. SARS-CoV-2/human interactome reveals ACE2 locus crosstalk with the immune regulatory network in the host. // Pathogens and disease. 2021. 79(2). DOI: 10.1093/femspd/ftab005
9. Zareh-Shahamati S., Noorbakhsh M., Digaleh H., Safarpour-Lima B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and seizure: An insight into the pathophysiologic mechanisms. // Current journal of neurology. 2021. 20. №1. P. 43-48.
10. Kondratova M.S. Not “just the flu” or the pattern of the immune response in COVID-19. // Nature. 2020. No. 6. - P.3-7. DOI: 10.7868 / S0032874X20060010.11. Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. // Medical advice. 2020. - No. 8. S. 135-143. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2020-8-135-143
11. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. // Lancet. 2020; 395(10229):1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
12. Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. // Medical advice. 2020. No. 8. S. 135-143. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2020-8-135-143
13. Nasonov E.L. Problems of autoimmunity and autoinflammation in rheumatology: lessons from coronavirus disease - 2019 (COVID-19). // Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. 2021. T.100. No. 2. S. 12-16 DOI: 10.24110 / 0031-403X-2021-100-2-12-17
14. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., Judith A. James. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. // Nat. Rev. Rheumatol. 2020; 16 (10): 581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5.
15. Strelnikova E.A., Trushkina P.Yu., Surov I.Yu., Korotkova N.V., Mzhavanadze N.D., Deev R.V. Endothelium in vivo and in vitro. Part 1 Histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. // Science of the Young. 2019. T.7. Number 3. S. 450-465. DOI: 10.23888 / HMJ201973450-465
16. Chamsutdinov N. U., Abdulmanapova D. N. Diagnostics and treatment of COVID-19 and atypical pneumonia caused by SARS-CoV-2 // Vestnik DGMA. 2020. №. 2 (35). P.40-61.

ПЕРВЫЕ СЛУЧАИ КОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ КАК ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВАКЦИНЫ GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V)

А.С.Денисенко, М.Е.Рисс, И.Г.Кропачев*, Н.Н.Никитина

FIRST CASES OF COAGULATION DISORDERS AS COMPLICATIONS AFTER THE GAM-COVID-VAC (SPUTNIK V) VACCINE

A.S.Denisenko, M.E.Riess, I.G.Kropachev*, N.N.Nikitina

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, dsstasy-98@yandex.ru

*Центр общей врачебной (семейной) практики №3 поликлиники №4, Великий Новгород

В условиях масштабной вакцинации против новой коронавирусной инфекции COVID-19 практическое значение имеет изучение возможных осложнений после введения вакцины. На сегодняшний день на территории Российской Федерации зарегистрированы три вакцины против COVID-19. Целью настоящего исследования стал анализ первых случаев коагуляционных нарушений, впервые зарегистрированных после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Выявлены случаи коагуляционных нарушений, возникших у лиц разного возраста, а также изменения биохимического анализа крови и общего анализа мочи, требующие дополнительного исследования. Проведена аналогия с нарушениями коагулограммы после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита и предложена гипотеза, объясняющая связь коагуляционных нарушений с вакцинацией. Обоснована необходимость и направленность дальнейшего изучения.

Ключевые слова: вакцинация, COVID-19, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), коагуляционные нарушения, вакцинация против кори

Для цитирования: Денисенко А.С., Рисс М.Е., Кропачев И.Г., Никитина Н.Н. Первые случаи коагуляционных нарушений как осложнения после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V) // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.61-64. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).61-64](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).61-64)

In the context of large-scale vaccination against the new coronavirus infection COVID-19, the study of possible complications after the introduction of the vaccine is of practical importance. To date, three vaccines against COVID-19 have been registered in the Russian Federation. The aim of this study was to analyze the first cases of coagulation disorders first reported after the introduction of the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine. Cases of coagulation disorders that occurred in people of different ages, as well as changes in the biochemical blood test and general urine analysis, requiring additional research, were identified. An analogy is drawn with coagulogram disorders after vaccination against measles, rubella and mumps, and a hypothesis is proposed to explain the relationship of coagulation disorders with vaccination. The necessity and direction of further study are justified.

Keywords: vaccination, COVID-19, Gam-COVID-Vac (Sputnik V), coagulation disorders, measles vaccination

For citation: Denisenko A.S., Riess M.E., Kropachev I.G., Nikitina N.N. First cases of coagulation disorders as complications after the Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.61-64. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).61-64](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).61-64)

Актуальность

В условиях пандемического распространения новой коронавирусной инфекции неопределимое значение в эпидемиологическом плане приобретает вакцинация. На территории Российской Федерации зарегистрированы три вакцины против COVID-19. Их эффективность уже доказана, однако тем более важным представляется исследование их возможных нежелательных эффектов на организм человека, поскольку именно такие исследования, проведенные максимально рано, могут способствовать рациональной организации вакцинации с оптимальным соотношением в системе «эффективность — безопасность».

Целью настоящего исследования стал анализ первых случаев коагуляционных нарушений, впервые зарегистрированных после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V).

В задачи исследования входило:

- 1) анализ первых клинических случаев коагуляционных нарушений, впервые зарегистрированных после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V);
- 2) изучение данных о наличии и патогенезе аналогичных нарушений после применения других противовирусных вакцин;
- 3) поиск возможных причин появления коагуляционных нарушений после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центра общей врачебной (семейной) практики №3 поликлиники №4 города Великий Новгород с использованием медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 52

пациента, вакцинированных против COVID-19 вакциной Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Вакцину вводили в объеме 0,5 мл/доза внутримышечно в режиме первичной бустерной вакцинации: 21-дневный интервал между первой дозой (rAd26) и второй дозой (rAd5), оба вектора несут ген для полноразмерного гликопротеина S. SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение

Исследование было начато после сообщения о 4 случаях ассоциированных с впервые возникшими коагуляционными нарушениями состояний, зарегистрированными спустя несколько дней после введения вакцины. В первых двух случаях были зарегистриро-

ваны летальные случаи тромбоэмболии легочной артерии у мужчины и женщины, во втором — ишемический инсульт на 10-е сутки после введения вакцины, в третьем — лабораторно подтвержденные нарушения в системе гемостаза на фоне ухудшения самочувствия у пациентки 22 лет.

Из обследованных лиц у трех пациентов 1939, 1947 и 1989 гг. рождения на 10-е сутки после введения вакцины отмечалось значительное ухудшение самочувствия. После проведенных лабораторных исследований были обнаружены следующие нарушения в системе гемостаза (табл. 1-3).

У пациента 1 повышено содержание фибриногена в плазме — 4,03 г/л при нормативных значениях

Таблица 1

Нарушения в системе гемостаза у пациентов после вакцинации Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

Показатели	Пациент 1 (1939 г.р., мужчина)	Пациент 2 (1947 г.р., женщина)	Пациент 3 (1989 г.р., мужчина)	Референсные значения
АЧТВ*	37,0 с	53,5 с	43,0 с	27,7–40,2
МНО**	1,00	1,04	1,12	0,89–1,13
Протромбиновое время	12,6 с	13,0 с	13,9 с	10,2–13,0
Протромбин по Квику	60,0%	91,8%	79,0%	78,5–120,1
Фибриноген	4,03 г/л	4,3 г/л	2,67 г/л	1,54–3,98
Тромбоциты	$925 \times 10^9/\text{л}$	$181 \times 10^9/\text{л}$	$147 \times 10^9/\text{л}$	150–400

*Активированное частичное тромбопластиновое время; **международное нормализованное отношение

Таблица 2

Изменения в биохимическом анализе крови у пациентов после вакцинации Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

Показатели	Пациент 1 (1939 г.р., мужчина)	Пациент 2 (1947 г.р., женщина)	Пациент 3 (1989 г.р., мужчина)	Референсные значения
АЛТ*	13 ед/л	16 ед/л	18 ед/л	0–40
АСТ**	15 ед/л	18 ед/л	23 ед/л	0–35
Билирубин общий	9,2 мкмоль/л	16,8 мкмоль/л	24,5 мкмоль/л	5,0–21,0
Глюкоза	4,5 ммоль/л	5,9 ммоль/л	5,3 ммоль/л	3,5–6,2
Креатинин	116,7 мкмоль/л	97,5 мкмоль/л	88,1 мкмоль/л	44,0–115,0
Мочевая кислота	417,7 мкмоль/л	—	—	142,0–416,0
С-реактивный белок	1,9 мкг/л	—	—	0,0–5,0
Холестерин	4,0 ммоль/л	5,1 мкмоль/л	3,9 мкмоль/л	2,8–5,2
Индекс атерогенности	2,7%	—	—	< 4,0
ЛПВП***	1,09 ммоль/л	—	—	0,9–1,68
ЛПНП***	2,46 ммоль/л	—	—	2,6–4,14

*Аланинаминотрансфераза; **аспартатаминотрансфераза; ***липопротеины высокой плотности; ****липопротеины низкой плотности

Таблица 3

Данные общего анализа мочи у пациентов после вакцинации Gam-COVID-Vac (Sputnik V)

Показатели	Пациент 1 (1939 г.р., мужчина)	Пациент 2 (1947 г.р., женщина)	Пациент 3 (1989 г.р., мужчина)	Референсные значения
Лейкоциты	Не обнаружено	70 кл/мл	Не обнаружено	До 15
Кетоновые тела	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	До 0,5
Нитраты	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Уробилиноген	+	Норма	Норма	До 33
Билирубин	8,6 мкмоль/л	Не обнаружено	Не обнаружено	До 8,6
Белок	Не обнаружено	0,15 г/л	Не обнаружено	До 0,15
Глюкоза	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено
Относительная плотность	1,030	1,030	1,020	1,005–1,020
Кровь	Не обнаружено	25 кл/мкл	Не обнаружено	Не обнаружено
pH	5,0	5,0	5,5	5,0–7,5

1,54–3,98, снижен протромбин по Квику – 60% при нижней границе нормы 78,5%, и значительно увеличено количество тромбоцитов в крови — $925 \times 10^9/\text{л}$ при верхней границе нормы $400 \times 10^9/\text{л}$. Следовательно, одновременно повышен риск как тромботических осложнений, так и риск кровотечений. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня креатинина и мочевой кислоты. В общем анализе мочи определяется повышение относительной плотности мочи. Пациент страдает гипертонической болезнью, мочекаменной болезнью, хроническим гастритом, хроническим панкреатитом и воспалительным заболеванием предстательной железы.

У пациента 2 повышено АЧТВ — 53,5 с при верхней границе нормы 40,2 с, и фибриноген — 4,3 г/л при верхней границе нормы 3,98 г/л. Следовательно, аналогично предыдущему случаю отмечается склонность как к тромботическим осложнениям, так и к кровотечениям. В биохимическом анализе крови отклонений от нормативных показателей не выявлено. В общем анализе мочи определяется повышение относительной плотности мочи, лейкоцитурия и гематурия. У пациентки имеются следующие хронические заболевания: инсулиннезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями, гипертоническая болезнь сердца и одна из форм стенокардии.

У пациента 3 повышено АЧТВ — 43,0 с (при верхней границе нормы 40,2 с), протромбиновое время — 13,9 с (при нормативных значениях 10,2–13 с), и несколько снижено содержание тромбоцитов — $147 \times 10^9/\text{л}$ (при нижней границе нормы $150 \times 10^9/\text{л}$). Эти изменения соответствуют состоянию гипокоагуляции. В биохимическом анализе крови отмечается увеличение уровня общего билирубина. В общем анализе мочи отклонений от нормативных значений не выявлено.

Липидный профиль у всех пациентов находится в целом в рамках нормативных значений. До проведения вакцинации против COVID-19 ни один из пациентов не страдал нарушениями гемостаза.

Таким образом, у всех трех пациентов отмечаются нарушения коагулограммы, появившиеся впервые после введения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V), у двух пациентов наблюдаются разнообразные изменения в биохимическом анализе крови, временная связь которых с вакцинацией остается под вопросом, у двух пациентов отмечается повышение относительной плотности мочи, природа которого требует дальнейшего изучения.

Науке известны случаи коагуляционных осложнений после введения противовирусных вакцин. Одним из таких примеров служат случаи тромбозов и кровотечений после применения вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита. Миллер и его коллеги установили, что 1 из каждых 22300 прививок приводит к госпитализации по поводу идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), при этом в случаях ИТП, произошедших в течение шести недель после вакцинации, два из трех с большой долей вероятности связаны с вакциной [1, с.76].

Объяснением и доказательством этого феномена в конечном итоге стал накопленный опыт изучения

вирусных инфекций дикого типа. Действительно, ИТП довольно часто встречается после естественных инфекций кори и возникает примерно в 1 случае из 3000 случаев краснухи [1, с.77]. В целом, более 70% случаев ИТП возникают в результате вирусной инфекции. Аналогично объясняют возникновение ИТП после вакцинации против гриппа (ваксигрипп, Франция) [2].

Что касается возникновения тромбозов как осложнения после введения вакцины против COVID-19 с аденовирусным вектором, то, несмотря на документальную фиксацию фактов подобных осложнений после применения вакцины Oxford-AstraZeneca COVID-19, единого мнения относительно причинно-следственных связей и патогенеза подобных нарушений до сих пор нет [3].

Исходя из данных литературы и результатов проведенного исследования, можно предположить, что аналогично коагуляционным нарушениям после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита развитие разнонаправленных коагуляционных сдвигов у некоторых пациентов, получивших вакцину Gam-COVID-Vac (Sputnik V), объясняется соответствующими изменениями коагулограммы при естественном течении новой коронавирусной инфекции. Известно, что венозные тромбозы и тромбозы легочной артерии (ТЭЛА) часто осложняют течение COVID-19, несколько реже встречаются артериальные тромбозы [4]. В лабораторных исследованиях отмечают выраженный рост Д-димера и протромбина с параллельно снижающимся числом фибриногена на 10–14 день у больных с летальным исходом [5]. Следовательно, мы можем провести аналогию с корью и вакциной против нее: на фоне встречаемости тяжелых кровотечений при естественном течении этого заболевания отмечались случаи ИТП после вакцинации. В настоящее время грозным осложнением новой коронавирусной инфекции являются тромбозы и тромбозы, и в то же время отмечаются коагуляционные нарушения после применения вакцины.

Выводы

Таким образом, после введения вакцины Gam-COVID-Vac регистрируются единичные случаи коагуляционных нарушений. Их возникновение и биологическую правдоподобность связи с вакцинацией предположительно можно связать с развитием тромботических и тромбозомических осложнений при естественном течении новой коронавирусной инфекции. Такое объяснение имеет право на жизнь, в том числе благодаря аналогичному объяснению коагуляционных осложнений после вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита. Помимо коагуляционных нарушений определяются биохимические сдвиги в анализах крови, а также повышение относительной плотности мочи. На данном этапе не представляется возможным утверждать наличие связи этих изменений с применением вакцины, однако все эти данные обосновывают необходимость широкомасштабного исследования, призванного выяснить природу лабораторных изменений состава крови и мочи, редко наблюдаемых после применения вакцины Gam-COVID-Vac (Sputnik V).

References

1. Munyer Th.P., Mangi R.J., Dolan T., Kantor F.S. Depressed lymphocyte function after measles-mumps-rubella vaccination // *The Journal of Infectious Diseases*. 1975. Vol.132, Issue 1. P.75-78.
2. Петров В.Ю., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Вакциноиндуцированная острая тромбоцитопеническая пурпура у детей // *Педиатрия*. 2006. №85(6). С.8-12.
3. Merchant H.A. CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals // *J of Pharm Policy and Pract.* 2021. V.14. Article number: 32 DOI: <https://doi.org/10.1186/s40545-021-00315-w>
4. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // *Практическая пульмонология*. 2020. №1. С.3-13.
5. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J Thromb Haemost.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
1. Munyer Th.P., Mangi R.J., Dolan Th., et al. Depressed Lymphocyte Function after Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *The Journal of Infectious Diseases*, 1975, v.132, iss.1, pp.75-78.
2. Petrov V.Yu., Plakhuta T.G., Soskov G.I. Vaksinoindutsirovannaya ostraya trombositopenicheskaya purpura u detey [Vaccine-induced acute thrombocytopenic purpura in children]. *Pediatrics*, 2006, no.6, pp.8-11.
3. Hamid A. Merchant CoViD vaccines and thrombotic events: EMA issued warning to patients and healthcare professionals. *J of Pharm Policy and Pract.*, 2021, vol.14, article number: 32. DOI: doi.org/10.1186/s40545-021-00315-w
4. Anaev E.Kh., Knyazheskaya N.P. Koagulopatiya pri COVID-19: fokus na antikoagulyantnyuyu terapiyu [Coagulopathy in COVID-19: Focus on anticoagulant therapy]. *Prakticheskaya pul'monologiya*, 2020, no.1, pp.3-13.
5. Tang N., Li D., Wang X., et al. Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *J Thromb Haemost.*, 2020. DOI:10.1111/jth.14768

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



УДК 615.2:614.35

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).65-72](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72)

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИНФОРМИРОВАНИЕ: ФОКУС НА ФТОРХИНОЛОНЫ

Г.А.Антропова, Т.И.Оконенко

PHARMACEUTICAL SERVICES: FOCUS ON FLUOROQUINOLONES

G.A.Antropova, T.I.Okonenko

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ime-farm@yandex.ru

Фторхинолоны являются наиболее часто применяемыми в реальной клинической практике лекарственными средствами. Распространенность и частота применения фторхинолонов обусловлена разнообразием их терапевтических эффектов. Антимикробный спектр, механизм действия и фармакокинетические особенности отличают эти препараты от препаратов других фармакологических групп. В ходе исследования были изучены данные о продажах и ассортименте фторхинолонов в аптечной сети Великого Новгорода и Пскова в 2019 г. Установлено, что на фармацевтическом рынке доминируют препараты российских и индийских производителей под международным непатентованным наименованием Ципрофлоксацин. Проведен сравнительный анализ результатов анонимного опроса 169 фармацевтов в Великом Новгороде и 98 специалистов в Пскове. В статье показано большое значение постмаркетингового надзора за лицензионными лекарствами, а именно фторхинолонами. В настоящее время в практике фармацевтов появляется все больше и больше побочных реакций на лекарственные препараты. Проблема заключается в низкой активности подачи фармацевтами спонтанных сообщений о побочных реакциях на лекарства и предоставлении пациентам фармацевтических услуг по поводу антибактериальных препаратов. Выявлены точки риска фармацевтического консультирования и доказано, что фармацевтическим специалистам необходимы образовательные программы по фармаконадзору.

Ключевые слова: фармацевтическое информирование, фторхинолоны, розничные продажи, фармаконадзор, нежелательные реакции (НР), безопасность лекарственных средств

Для цитирования: Антропова Г.А., Оконенко Т.И. Фармацевтическое информирование: фокус на фторхинолоны // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.65-72. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).65-72](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72)

Fluoroquinolones are the most commonly used drugs in everyday clinical practice. The prevalence and frequency of fluoroquinolones administration are justified by its therapeutic effects. The antimicrobial spectrum, mechanism of action, and pharmacokinetic features distinguish these medicines from drugs of other pharmacological groups. The 2019 sales data and a range of fluoroquinolones in a pharmacy chain of Veliky Novgorod and Pskov are studied. It has been established that Ciprofloxacin medicines (International nonproprietary names), produced in India and Russia, dominate in the pharmaceutical market. The comparative analysis of the results of an anonymous survey of 169 pharmaceutical specialists in Veliky Novgorod and 98 specialists in Pskov was held. The important significance of post-marketing surveillance of licensed medicines, namely, fluoroquinolones, is shown in this article. Pharmacists have more and more adverse drug reactions to medicines in the practice. The problem is that pharmacists rarely inform patients about adverse drug reactions and provide pharmaceutical services about antibacterial medicines to patients. The risk points of pharmaceutical counselling were identified, and was proved that pharmacists need educational programs on pharmacovigilance.

Keywords: pharmaceutical informing, fluoroquinolones, retail sales, pharmacovigilance, adverse reactions (ADR), drug safety

For citation: Antropova G.A., Okonenko T.I. Pharmaceutical services: focus on fluorquinolones // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.65-72. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).65-72](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).65-72)

Фторхинолоны представляют собой важный класс синтетических антибактериальных средств, широко используемых для лечения бактериальных инфекций [1].

В результате различных модификаций первого представителя соединений хинолонового ряда — молекулы налидиксовой кислоты, синтезированной в 1962 г., были разработаны фторхинолоны широкого спектра действия, эффективные против грамотрица-

тельных и грамположительных бактерий [2]. С начала 1990-х гг. фторхинолоны стали широко применяться в офтальмологии как топические антимикробные препараты, позволяющие создать высокую концентрацию в очаге воспаления, при лечении поверхностных инфекций глаз [3]. Российские клинические исследования показали, что применение в офтальмологической практике фторхинолонов достоверно снижает риск поражения роговицы [4].

Таблица 1

Классификация хинолонов/фторхинолонов

Поколение	Препараты	Спектр активности
I нефторированные хинолоны	Налидиксовая кислота Оксолиновая кислота Пипемидовая кислота Циноксацин	В основном Гр(-) микрофлора (семейство <i>Enterobacteriaceae</i>)
II «грамотрицательные» фторхинолоны	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Гр(-) микрофлора, <i>S.aureus</i> . Низкая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamidophila pneumoniae</i>
III «респираторные» фторхинолоны	Левофлоксацин Спарфлоксацин Тосуфлоксацин Темафлоксацин	Высокая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamidophila pneumoniae</i>
IV «респираторные» + «антианаэробные» фторхинолоны	Тровафлоксацин Клинафлоксацин Моксифлоксацин Гемифлоксацин Грепафлоксацин Гатифлоксацин	Высокая активность против <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamidophila pneumoniae</i> , анаэробов

Хинолоны классифицируют по времени введения в практику новых препаратов с модифицированными свойствами. Согласно рабочей классификации, предложенной R. Quintiliani (1999), хинолоны разделяют на четыре поколения, выделенным шрифтом отмечены лекарственные вещества, применяемые в офтальмологии (табл.1) [2,4].

Опыт применения лекарственных средств (ЛС) показывает отсутствие совершенно безвредных препаратов, при этом осложнения при использовании ЛС часто могут быть выявлены только после применения препарата в течение ряда лет [5]. Эффективность процесса взаимодействия врачей, фармацевтических специалистов и пациентов способствует рациональному применению ЛС.

В настоящее время фторхинолоны получили широкое системное применение при лечении общих заболеваний, а также в схемах лечения пневмонии, сопровождающей пандемию SARS-CoV-2, для лечения вторичной инфекции, и в связи с возможным потенциальным противовирусным эффектом [6], что требует повышенного внимания к проблемам развития резистентности к этим ЛС. По данным российских исследований, устойчивость к фторхинолонам внебольничных возбудителей составляет 18,2%, а среди нозокомиальных — до 49,3% [7,8].

Мишенью для фторхинолонов служат бактериальные ферменты ДНК-гираза (тетрамер, состоящий из двух А- и двух В- полипептидных субъединиц) и топоизомеразы IV (тетрамер, состоящий из двух С- и двух Е-субъединиц). Эти ферменты отвечают за репликацию, генетическую рекомбинацию и восстановление ДНК большинства грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий, а также ингибируют их рост от 2 до 6 часов после воздействия [9].

Известные механизмы резистентности к фторхинолонам связаны с хромосомными мутациями генов, кодирующих мишени препаратов — ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, генов, отвечающих за регуляцию экспрессии трансмембранного белка-насоса, осуществляющего активный транспорт фторхинолонов из клетки [10].

Недавние исследования показали некоторые факторы риска: положительную связь между фторхинолонами и развитием аневризмы аорты, длительное лечение фторхинолонами и старение [11].

Все фторхинолоны следует применять с осторожностью у пациентов с риском удлинения интервала QT, риск аритмии можно свести к минимуму с помощью надлежащего плана лечения, включающего выявление пациентов с высоким риском и отказ от сопутствующих препаратов с синергическим кардиотоксическим действием [12].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает нежелательные явления одной из ведущих причин мировой смертности и инвалидности с высокой затратной стоимостью коррекции последствий нежелательных явлений при применении ЛС [13], поэтому большое значение имеет пострегистрационное наблюдение за применением ЛС. При этом особенно важным является понимание уровня знаний фармацевтических специалистов о нежелательных реакциях при применении препаратов, в частности фторхинолонов, а также о системе фармаконадзора.

Цель настоящего исследования — рассмотреть уровень продаж антибактериальных средств группы фторхинолонов в Великом Новгороде и Пскове в сравнительном аспекте, определить уровень осведомленности провизоров и фармацевтов в регионе при помощи анкетирования по вопросам эффективности и безопасности применения фторхинолонов.

Материалы и методы исследования

Проведен контент-анализ продаж фторхинолонов в 2019 г. в Великом Новгороде и в Пскове в розничном сегменте по данным крупной федеральной аптечной сети. Применены маркетинговые и графические методы исследования, проведен контент-анализ официальных источников информации о лекарственных средствах и медицинских изделиях: Государственного реестра лекарственных средств; Регистра лекарственных средств России; Государственного реестра медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

В ходе исследования ранее нами было проведено простое одномоментное проспективное описательное исследование при помощи формализованного письменного опроса 169 фармацевтических специалистов Великого Новгорода по специально разработанной анкете [14]. Далее было проанкетировано 98 фармацевтических специалистов города Пскова и проведен сравнительный анализ.

Анкета включала вопросы об уровне информированности фармацевтических специалистов об ассортименте и спектре действия фторхинолонов, о развитии нежелательных побочных реакций на фторхинолоны, о противопоказаниях к их применению.

Результаты исследования и их обсуждение

Новгородская и Псковская области, граничащие между собой, входят в состав Северо-Западного федерального округа. Они близки по топографии и площади территории, а также по численности населения (в Псковской области в 2019 г., по данным Рос-

стата, проживало 626100, в Новгородской — 596500 человек). Новгородская область занимает 54,5 тыс. квадратных километров, несколько уступая Псковской области, площадь которой 55,4 тыс. км [15]. Доля городского населения Псковской области составляет 70,9%, Новгородской — 72,01%.

В настоящее время в Государственном реестре ЛС представлено 230 наименований различных лекарственных форм фторхинолонов (в скобках — глазные ЛС): Ципрофлоксацин — 69 наименований (10); Левофлоксацин — 66 (7); Офлоксацин — 33 (5); Моксифлоксацин — 53 (9); Норфлоксацин — 9 (1). Рассмотрен ассортимент фторхинолонов изучаемой аптечной сети.

В Великом Новгороде за отчетный год в данной крупной аптечной сети отпущено 1673 упаковки ЛП фторхинолонов, в Пскове — 1890 упаковок. Наиболее продаваемыми лекарственными формами стали таблетки (69%) и глазные капли (27%). Наименьшим спросом пользовались ушные капли (3%) и глазные мази (1%). Первые три места в топке продаж заняли более дешевые препараты российских и индийских производителей под международным непатентованным наименованием (МНН) Ципрофлоксацин. Кроме того, находит широкое применение Левофлоксацин. В данной аптечной сети представлены, в основном, препараты производства России и Индии. Результаты показаны в табл.2.

Офтальмологические средства составляют 2,1% от общего числа зарегистрированных в РФ лекарственных препаратов. На препараты отечественного производства приходится около половины представленных на фармацевтическом рынке офтальмологических ЛС, среди которых преобладают глазные капли (около 84%), мази глазные (8%) и гели глазные

Таблица 2

Объем продаж некоторых фторхинолонов в упаковках в розничной сети

№	Наименование	МНН	Производитель	ВН	Псков
1	Глево таб. 500 мг №10; №5	Левофлоксацин	Glenmark Pharm. Ltd	92/66	—
2	Леволет Р таб. 500 мг №10	Левофлоксацин	Dr. Reddys Lab.	52	18
3	Левофлоксацин-Вертекс таб. 500мг №10; №5	Левофлоксацин	Вертекс, ЗАО	51/22	75/46
4	Нолицин таб. 400 мг №20	Норфлоксацин	KRKA d.d.	27	10
5	Норфлоксацин таб. 400 мг №10; №20	Норфлоксацин	Оболенское ФП, ЗАО	25/29	32/27
6	Офлоксацин таб. 200 мг №10	Офлоксацин	Озон, ООО	12	53
7	Офлоксацин таб. 400 мг №10	Офлоксацин	Синтез, ОАО	15	89
8	Флексид таб. 500 мг №5	Левофлоксацин	Lek d.d.	20	3
9	Ципролет А таб. 500/600 мг №10	Ципрофлоксацин	Dr. Reddys Lab.	30	48
10	Ципролет таб. 250 мг №10	Ципрофлоксацин	Dr. Reddys Lab.	17	12
11	Ципролет таб. 500 мг №10	Ципрофлоксацин	Dr. Reddys Lab.	75	63
12	Ципрофлоксацин таб. 250 мг №10	Ципрофлоксацин	Синтез, ОАО	—	100
13	Ципрофлоксацин таб. 250 мг №10	Ципрофлоксацин	Озон, ООО	50	—
14	Ципрофлоксацин таб. 500 мг №10	Ципрофлоксацин	Озон, ООО	346	458
15	Цифран ОД таб. 1000мг №10/таб. 500мг №10	Ципрофлоксацин	Ranbaxy Lab. Ltd	6/9	12/10
16	Цифран СТ таб. 500/600 мг №10	Ципрофлоксацин	Ranbaxy Lab. Ltd	137	68
17	Цифран таб. 250 мг №10	Ципрофлоксацин	Ranbaxy Lab. Ltd	1	18
18	Цифран таб. 500 мг №10	Ципрофлоксацин	Ranbaxy Lab. Ltd	94	141
19	Элефлокс таб. 500 мг №10	Левофлоксацин	Ranbaxy Lab. Ltd	17	1
20	Ципромед капли ушные 0,3% фл. 10 мл	Ципрофлоксацин	Promed Exports, Pvt.Ltd.	17	28
				1210	1312

Таблица 3

Объем продаж офтальмологических фторхинолонов в упаковках в розничной сети

№	Наименование	МНН	Производитель	ВН	Псков
1	Вигамокс гл. капли 0,5% фл. 5 мл	Моксифлоксацин	Alcon-Couvreur	8	45
2	Л-Оптик гл. капли 0,5% фл. 5 мл	Левифлоксацин	S.C. Rompharm Company S.R.L	14	—
3	Офтаквикс гл. капли 0,5% фл. 5 мл	Левифлоксацин	Santen OY	21	29
4	Сигницеф гл. капли 0,5% фл. 5 мл	Левифлоксацин	Pro.Med.C.s.	29	121
5	Флоксал гл. капли 0,3% фл. 5 мл	Левифлоксацин	Dr. Gerhard Mann GmbH	11	24
6	Ципролет гл. капли фл. 5 мл	Ципрофлоксацин	Dr. Reddys Lab.	98	54
7	Ципромед гл. капли 0,3% фл. 5 мл	Ципрофлоксацин	Sentiss Pharma Pvt. Ltd	93	125
8	Ципрофлоксацин гл.капли 0,3% фл. 10мл	Ципрофлоксацин	Обновление ПФК, ЗАО	129	83
9	Данцил гл./уш. капли 0,3% фл. 5 мл	Офлоксацин	Pro.Med.C.s.	27	25
10	Нормакс гл./уш. капли фл. 0,3% 5 мл	Норфлоксацин	Ipca Lab. Ltd.	24	61
11	Флоксал гл. мазь 0,3% 3 г	Левифлоксацин	Dr. Gerhard Mann GmbH	9	11
				463	578

(3%). Из табл.3 видно, что по количеству упаковок в обоих городах лидируют препараты под международным непатентованным наименованием (МНН) Ципрофлоксацин. В Пскове чаще назначаются также Сигницеф и Нормакс. Вероятно, это можно объяснить активным продвижением данных препаратов на фармацевтическом рынке. Результаты представлены в табл.3.

Ассортимент фторхинолонов более широк, чем представлен в данной крупной федеральной аптечной сети. Вторым направлением нашего исследования было изучение результатов анкетирования фармацевтических специалистов различных аптечных организаций и оценка уровня их знаний о проведении информирования и консультирования покупателей ЛС и возможных нежелательных явлениях при применении фторхинолонов.

Анонимное анкетирование путем формализованного письменного опроса по специально разработанной анкете прошли 169 сотрудников (91% — женщины) шести аптечных сетей Великого Новгорода, среди которых 76% составили провизоры, 24% — фармацевты. Стаж работы один год имели 7% респондентов, до 5 лет — 25%, от 5 до 10 лет — 32%, от 11 до 30 лет — 27% и более 30 лет — 9%. В результате анализа определено, что основная часть анкетированных (64%) имеет стаж работы до 10 лет. Специалисты Пскова все женщины (98 человек), 28% — провизоры. Стаж работы до 5 лет имели только 4% респондентов; до 10 лет — 26%; от 11 до 30 лет — 42%, и более 30 лет — 28%. Большинство специалистов (75% — Великий Новгород; 52% — Псков) по должности являются работниками «первого стола», занимающихся непосредственно отпуском ЛС.

Результаты анкетирования показали заинтересованность респондентов и высокую степень вовлеченности сотрудников в обеспечение лекарственной безопасности.

При проведении фармацевтического консультирования и информирования покупателей ЛС специалисту необходимо обратить внимание на пациентов группы риска, учесть ценовой сегмент препаратов, синдром отмены, обратить внимание на факторы лекарственной несовместимости, необходимости врачебной консультации.

На вопрос «Вы консультируете посетителей аптеки при покупке антибиотиков и антибактериальных химиотерапевтических средств, в т.ч. фторхинолонов?» были получены ответы, представленные на рис.1.

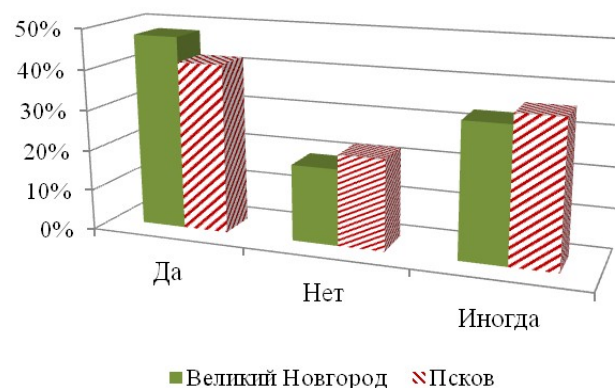


Рис.1. Ответы респондентов о проведении консультирования при покупке антибиотиков и антибактериальных химиотерапевтических средств, в т.ч. фторхинолонов

По шкале от 1 до 10 баллов уровень своей компетентности по вопросам консультирования покупателей по данной группе препаратов 49,7% специалистов Великого Новгорода оценили свыше 5 баллов (более высоко оценили свои знания представители Пскова — 71, 4%). Ответы на вопрос: «Какие ЛП фторхинолонов чаще всего приобретают посетители Вашей аптеки?» были примерно одинаковые и соответствуют выше представленному уровню продаж данных ЛС (рис.2).

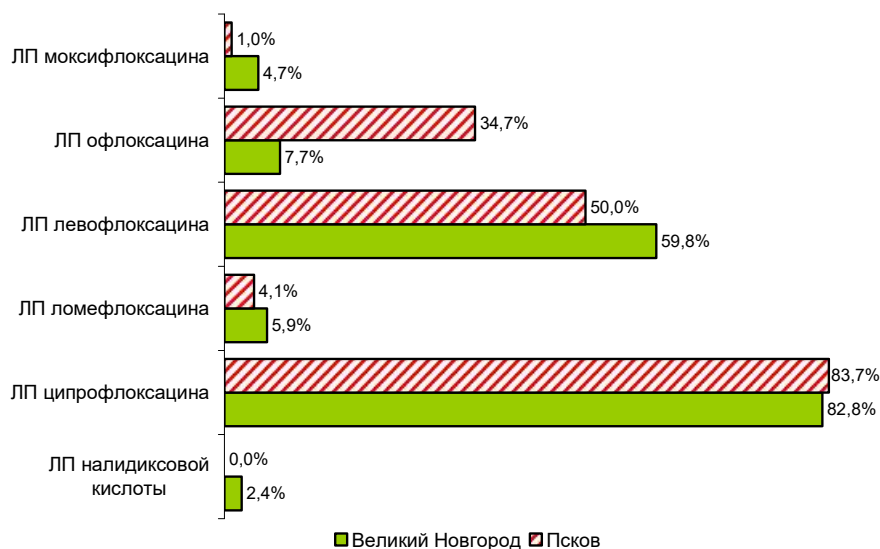


Рис.2. Лекарственные препараты (ЛП) фторхинолонов, приобретаемые в аптеках Великого Новгорода и Пскова

Как было показано (рис.1), около 20% респондентов вовсе не проводят информирования покупателей, видимо, полагаясь на консультацию врача по вопросам применения ЛС. Тем не менее, о том, что при применении ЛП могут возникать нежелательные реакции (НР) и побочные эффекты, 45% специалистов всегда предупреждают покупателей, периодически — 53% (Псков — 59%), и только 2% — никогда (Псков — 4%). Без рецепта такие препараты во Пскове респонденты не отпускают, в Великом Новгороде ответили «да» до 6% анкетированных, допускают нарушение в отпуске иногда около 20% специалистов.

Ответы на вопрос: «Назовите нежелательные побочные реакции фторхинолонов, о которых Вы знаете (все возможные варианты)» показал недостаточные знания специалистов. По данным опроса (рис.3) можно сделать вывод, что работники не уде-

ляют должного внимания таким нежелательным явлениям, как удлинение интервала QT и нарушения зрения, вспоминая лишь о распространенных НР, таких как диспепсические расстройства и нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, головокружение). Применение ЛП может представлять возможную угрозу для здоровья пациента в случае индивидуальных особенностей организма, нарушения режима приема или правил хранения ЛП, нерационального самолечения, применения недоброкачественных ЛС, поэтому высокую значимость в вопросе безопасного применения ЛС приобретает постмаркетинговый мониторинг наблюдения за ЛС. Важная роль в нем отводится медицинским и фармацевтическим специалистам, чему способствует специальное законодательство в системе фармаконадзора.

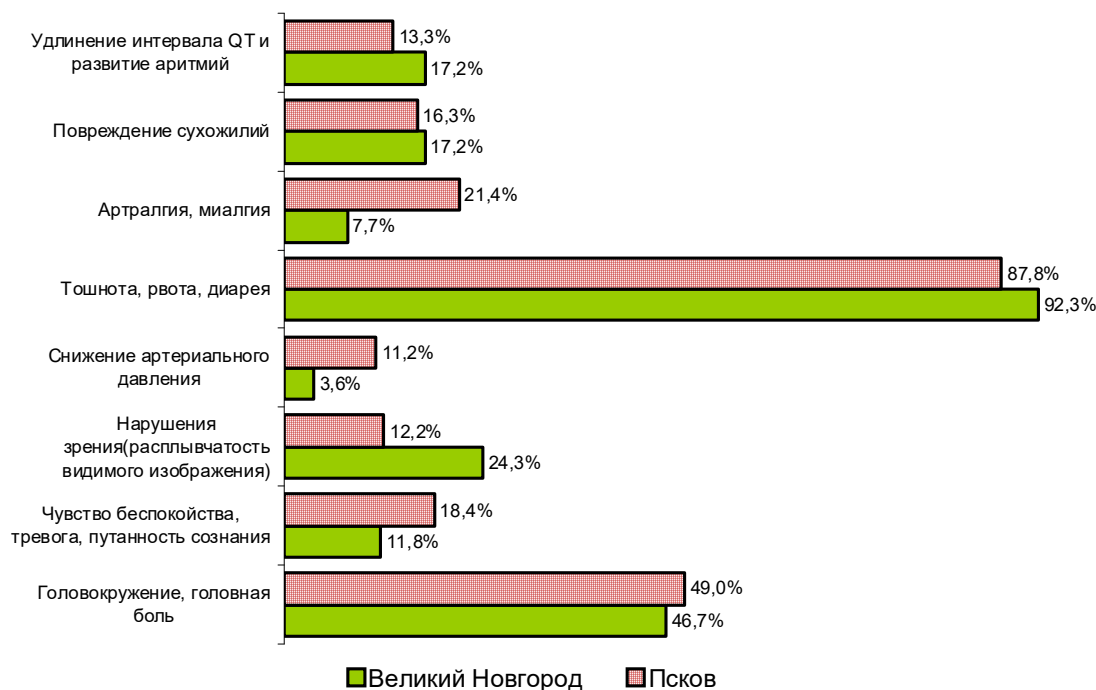


Рис.3. Результаты ответов фармацевтических специалистов о возможных нежелательных реакциях при применении фторхинолонов

Алгоритм действий фармацевтических специалистов по передаче сведений после получения информации о НР на ЛП от посетителей аптек примерно одинаковы. На вопрос «Сообщают ли посетители аптеки о нежелательных побочных явлениях после применения антибиотиков, антибактериальных химиотерапевтических средств, в т.ч. фторхинолонов?» до 40% анкетированных дали утвердительный ответ. Около 30% специалистов сообщают о поступлении такой информации не менее одного раза в полгода. Установлено, что в основном для осуществления мероприятий по фармаконадзору у респондентов недостаточно знаний. Сообщают о НР в Росздравнадзор около 18% респондентов, 20% работников сообщает руководству аптеки; от 11,2% (Псков) до 29% (Великий Новгород) фиксируют НР в журнале учета; 7,1% (Псков) и 14,8% (Великий Новгород) сообщают о НР представителю фармацевтической компании-производителя ЛС. Рекомендуют обратиться к врачу 91% анкетированных, 35% рекомендуют отменить препарат и предлагают замену (около 5%); рекомендуют препарат для купирования нежелательной реакции 19,4% респондентов во Пскове и 31,4% в Великом Новгороде.

Мнение специалистов о вопросе «Есть ли в Вашей аптеке документация, регламентирующая фармаконадзор?» показано на рис.4, хотя о существовании в аптечной организации стандартной операционной процедуры (СОП) по осуществлению фармаконадзора знают 57,1% анкетированных во Пскове и 83% в Великом Новгороде. О наличии журнала учета нежелательных реакций на лекарственные средства сообщают 16,3% специалистов Пскова и 21,3% анкетированных Великого Новгорода.

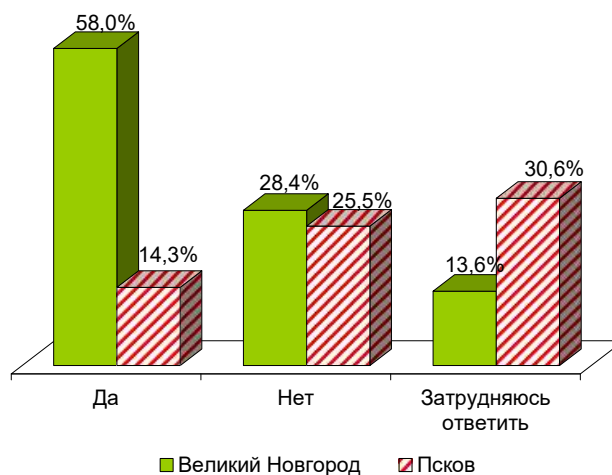


Рис.4. Результаты ответов фармацевтических специалистов о наличии в аптечной организации документации, регламентирующей фармаконадзор

Вопрос «Откуда Вы узнаете о нежелательных побочных реакциях на лекарственные средства?» отразил большое разнообразие ответов анкетированных (рис.5), что позволит предпринять определенные шаги по коррекции дальнейших обучающих программ специалистов.

Фармацевтическое информирование может увеличить приверженность покупателей к конкретной аптечной сети и повысить ее конкурентоспособность, однако для качественного обслуживания покупателей лекарственных средств для фармацевтических специалистов следует своевременно проводить обучающие мероприятия.

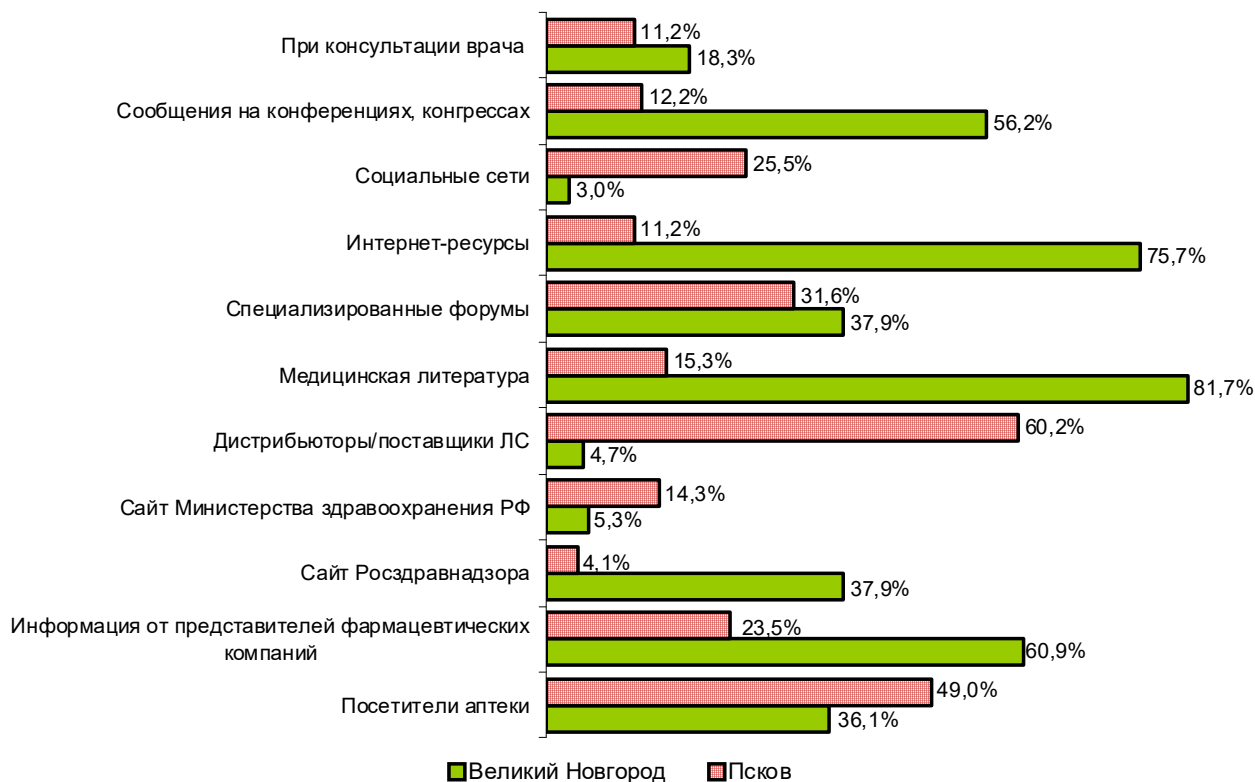


Рис.5. Источники получения фармацевтическими специалистами информации о нежелательных явлениях и реакциях на ЛП

Заключение

Таким образом, столь важная группа препаратов, как фторхинолоны, находит широкое применение в регионе, в ассортименте рассматриваемой аптечной сети преобладают препараты производителей России и Индии, как более дешевые аналоги. Системные фторхинолоны не следует использовать при обычных бактериальных инфекциях, где другие агенты могут быть столь же эффективными, важным также является своевременное информирование пациентов о рисках и преимуществах данной группы препаратов.

Государственная функция по организации и проведению фармаконадзора в РФ закреплена за Росздравнадзором и установлено, что наблюдается определенный прогресс в развитии системы фармаконадзора в регионе.

Сбор и анализ полученных данных по безопасности применения ЛС способствует своевременному принятию мер по снижению рисков применения лекарственных препаратов, в связи с чем необходимо внедрение обучающих программ специалистов по системе фармаконадзора, усиление роли фармацевтических работников в системе мониторинга за нежелательными реакциями на лекарственные средства для снижения рисков их использования.

Необходимо способствовать более высокой мотивации медицинских и фармацевтических специалистов на информирование о нежелательных реакциях, развивать понимание социальной значимости проблемы лекарственной безопасности на региональном уровне, продолжить поиски путей вовлечения фармацевтических специалистов в систему регионального фармаконадзора.

1. Sood D., Kumar N., Singh A. et al. Antibacterial and pharmacological evaluation of fluoroquinolones: a chemoinformatics approach // *Genomics Inform.* 2018. Vol.16(3). P.44-51.
2. Практическое руководство по антиинфекционной терапии: руководство для врачей / под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, С.Н.Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
3. Довгань Е.В. Обзор топических форм антимикробных препаратов, применяемых в офтальмологии // *Офтальмология*. 2014. Т.11. №2. С.10-18.
4. Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов // *Consilium medicum*. 2006. Т.8. №1. С.35-41.
5. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / Под общ. ред. Н.В.Юргеля, В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 450 с.
6. Zoheir A. Damanhoury, Huda M. Alkreathy, Ahmed S. Ali, Shahid Karim. The potential role of Fluoroquinolones in the management of Covid-19 a rapid review // *J Adv Pharm Edu Res*. 2021. Vol.11(1). P.128-134.
7. Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015. Т.17. №3. С.227-234.
8. Фурсова Н.К. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей госпитальных инфекций // *Биоэтические проблемы развития генетических технологий в Российской Федерации: Сб. тезисов науч. конф. / под общ. ред. А.Ю.Просекова. Кемерово, 2020. С.49-51.*

9. Страчунский Л.С., Кречиков В.А. Моксифлоксацин – фторхинолон нового поколения с широким спектром активности (обзор литературы) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001. Т.3. №3. С.243–260.
10. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use // *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2012. Vol.2012. Article ID 976273. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/976273>
11. Noman A.T., Qazi A.H., Alqasrawi M. et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis // *Int J Cardiol*. 2019. Vol. 274. P.299-302.
12. Briasoulis A., Agarwal V., Pierce W.J. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications // *Cardiology*. 2011. Vol. 120(2). P.103-110.
13. Patient Safety and Risk Management Service Delivery and Safety [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/patient-safety-fact-file.pdf?ua=1 (дата обращения: 6 мая 2021).
14. Яшина Н.В., Антропова Г.А., Оконенко Т.И. Фармацевтическое консультирование и нежелательные реакции на лекарственные препараты // Сб. мат. X Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация — потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2020. СПб.: Изд-во СПбХФУ, 2020. С.495-498.
15. Россия в цифрах. 2020: Краткий статистический сборник. М., 2020. 550 с.

References

1. Sood D., Kumar N., Singh A., Sakharik M.K., Tomar V., Chandra R. Antibacterial and pharmacological evaluation of fluoroquinolones: a chemoinformatics approach. *Genomics Inform*, 2018, vol. 16(3), p. 44.
2. Практическое руководство по антиинфекционной терапии: руководство для врачей [A practical guide to anti-infectious therapy: a guide for doctors] / ed. by. L.S.Strachunsky, Yu.B.Belousov, S.N.Kozlov. Smolensk, MAKMAX Publ., 2007, 464 p.
3. Dovgan' E.V. Obzor topicheskikh form antimikrobnikh preparatov, primenyaemykh v oftalmologii [Topical antimicrobial agents in ophthalmology. A review]. *Oftal'mologiya – Ophthalmology*, 2014, vol.11, no.2, p.10-18.
4. Yakovlev V.P. Antimikrobnye preparaty gruppy ftorkhinolonov [Antimicrobial drugs of the fluoroquinolone group]. *Consilium medicum*, 2006, no.1, pp.35-41.
5. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy [Prevention of adverse side effects]. Ed. by N.V.Yurgel. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, 450 p.
6. Damanhoury Z.A., Alkreathy H.M., Ali A.S. et al. The potential role of Fluoroquinolones in the management of Covid-19 a rapid review. *J Adv Pharm Edu Res* 2021, v.11(1), p.128-134.
7. Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnic A.V., Sukhorukova M.V. Antibiotikorezistentnost' gramotritsate'nykh vzbuditeley oslozhnennykh intraabdominal'nykh infektsiy v Rossii [Antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, 2015, vol.17, no.3, pp.228-237.
8. Fursova N.K. Sovremennoe sostoyanie antibiotikorezistentnosti vzbuditeley gospi'tal'nykh infektsiy. [The current state of antibiotic resistance of pathogens of nosocomial infections]. In: Proc. of "Bioeticheskie problemy razvitiya geneticheskikh tekhnologiy v Rossiyskoy Federatsii" [Bioethical problems of the development of genetic technologies in the Russian Federation]. Moscow, 2020, p.49-51.
9. Strachunskiy L.S., Krechikov V.A. Moksifloksatsin – ftorkhinolon novogo pokoleniya s shirokim spektrom aktivnosti (obzor literatury) [Moxifloxacin is a new generation fluoroquinolone with a wide spectrum of activity (literature review)] // *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy], 2001, vol.3, no.3, pp.243–260.
10. Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2012, 37 p. ID 976273 DOI:10.1155/2012/976273

11. Noman A.T., Qazi A.H., Alqasrawi M. et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2019; v.274, p.299-302.
12. Briasoulis A., Agarwal V., Pierce W.J. QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*, 2011, vol.120(2), pp.103-10.
13. WHO. Patient Safety and Risk Management Service Delivery and Safety. September, 2019. Available at: https://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/patient-safety-fact-file.pdf?ua=1 (accessed 02.03.2021).
14. Yashina N.V., Antropova G.A., Okonenko T.I. *Farmatsevticheskoe konsul'tirovanie i nezhelatel'nye reaktsii na lekarstvennye preparaty* [Pharmaceutical consulting and adverse drug reactions]. Proc. Of 10th conference of postgraduates and students "Molodaya farmaciya – potencial budushhego" [Young pharmacy is the potential of the future]», Sanct Peterburg, 2020, SPXFU Publ., pp.463-466.
15. Rossiya v tsifrakh. 2020: Kratkiy statisticheskiy sbornik [Russia in numbers. The 2020 Brief statistical collection]. Moscow, 2020, Rosstat Publ., 550 p.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ КАК АДЬЮВАНТНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

П.А.Гудзь, А.А.Казанская, А.Р.Кацына, К.С.Хруцкий

PHARMACODYNAMIC ASPECTS OF VITAMINS AS ADJUVANT AGENTS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

P.A.Gudz, A.A.Kazanskaya, A.R.Katsyna, K.S.Khroutski

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, gudzpetro@yandex.ru

На основании разработанной классификации адъювантных средств во фтизиатрии (2020) исследуется вопрос присутствия и значения витаминных препаратов; в первую очередь в свете их фармакодинамических свойств и места в общем плане индивидуализированной (HDT)-фармакотерапии фтизиатрического пациента. Задачи исследования также включают изучение как проблемы полигиповитаминоза организма человека, больного туберкулезом, так и взаимовлияний гиповитаминоза и состояния про- и антиоксидантного баланса при туберкулезном поражении, а также вопросы, связанные с фармакологическим действием витаминов С и D. Обосновываются фармакодинамические аспекты применения витаминных средств для дальнейшей клинической реализации в плане усиления положительных и снижения нежелательных эффектов современной противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: адъювантные средства, HDT-лечение туберкулеза, витаминные препараты

Для цитирования: Гудзь П.А., Казанская А.А., Кацына А.Р., Хруцкий К.С. Фармакодинамические аспекты применения витаминов как адъювантных средств в лечении туберкулеза // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.73-77. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).73-77](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).73-77)

Based on the developed classification (2020) of adjuvant agents in phthisiology, the authors herein investigate the presence and importance of vitamin pharmaceuticals; primarily, in terms of their pharmacodynamic qualities and their place in the overall plan of individualized host-directed therapy of the phthisiatric patient. Research targets also include polyhypovitaminosis in humans with tuberculosis (TB); likewise, the mutual influences of hypovitaminosis and the pro- and antioxidant balance in tuberculosis lesions; and questions related to the pharmacological action of vitamins C and D. The pharmacodynamic aspects of the use of vitamin agents for further clinical implementation in terms of enhancing the positive (and reducing the undesirable) effects of modern TB therapy are substantiated.

Keywords: adjuvant agents, HDT-treatment of tuberculosis, vitamin preparations

For citation: Gudz P.A., Kazanskaya A.A., Katsyna A.R., Khroutski K.S. Pharmacodynamic aspects of vitamins as adjuvant agents in the treatment of tuberculosis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.73-77. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).73-77](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).73-77)

Введение

В специальном исследовании, осуществленном на кафедре специализированной терапии ИМО НовГУ, авторы выдвигают понятие «адъюванты во фтизиатрии» — это «существенно патогенетические средства, сопровождающие основное этиотропное (химиотерапевтическое) лечение и реализующие принципиально HDT-тип терапии (т.е. индивидуализированной — *host-directed therapy*), таким образом осуществляющие направленное эффективное воздействие на повышение и восстановление (нормализацию) естественной резистентности и физиологического функционирования организма человека (больного туберкулезом или предрасположенного к заболеванию), что приводит к положительным эффектам как в плане недопущения заболевания, так и улучшения результатов его лечения и выздоровления пациента, с

сокращением сроков противотуберкулезной терапии» [1, с.65]. Исследователи обосновывают классификацию адъювантных противотуберкулезных средств, раскрывая существование трех направлений (групп) адъювантов: *иммуотропных* (направленных непосредственно на усиление и модуляцию специфического противотуберкулезного иммунного ответа организма); *метаботропных* (проявляющих активизирующее влияние через метаботропные пути побуждения организма к повышению своих защитных сил, усилению и восстановлению гомеостатической устойчивости противоборствующего инфекции организма); и *других* — в первую очередь в соотношении с применением антитабачных средств (для борьбы с никотиновой зависимостью) и в перспективе применения антиоксидантных средств [1].

При этом существенно, что витамины в данной классификации присутствуют во всех трех разделах:

как представители антиоксидантных средств (витамины А и Е); иммуностропных адъювантов — как витамины С и D, которые характеризуются собственными антимикобактериальными эффектами и напрямую содействуют устранению инвазивного патогена; и, наконец, обладающие эффектами и метаболитными адъювантов (витамин В₆). Как это известно из многочисленных исследований, действие пиридоксина реализует защитные эффекты на нервную систему, особенно на фоне приема изониазида, снижая нервную возбудимость и уравнивая передачу импульсов [2]. В результате, в практике российской фтизиатрии в отношении пиридоксина гидрохлорида было принято и реализовано решение о включении его в состав комбинированных препаратов (содержащих препараты группы ГИНК) [2; с.71]. Более того, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя рекомендуют витаминные препараты для патогенетического лечения и терапии сопровождения при химиотерапии туберкулеза, а также с целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза [3]. «Национальные клинические рекомендации по фтизиатрии» также указывают на витаминные препараты (препараты группы В, витамин D) среди лекарственных средств, рекомендуемых для патогенетической терапии [4]. В свете вышесказанного целью данного исследования стало прояснение фармакодинамических оснований в реализации полезных эффектов витаминных средств, используемых в лечении ТБ; а также уточнение их места в современной противотуберкулезной НДТ-терапии, активно использующей адъювантные средства.

Основные положения

В организме человека, больного туберкулезом, начиная с ранних стадий течения патологического процесса, обнаруживается сложная перестройка деятельности различных органов и систем, направленная на поддержание гомеостаза [5] и обеспечение защиты от инфекции, что, естественно, требует активизации метаболических процессов. Кроме того, длительное применение антибактериальных препаратов ведет к резкому нарушению витаминного обмена, что объясняется их угнетающим действием на микрофлору кишечника, принимающую участие в синтезе витаминов. Токсемия и лекарственные (химиотерапевтические) средства вызывают также нарушение клеточного обмена, в результате чего организм больного человека не может полностью использовать эффекты витаминов.

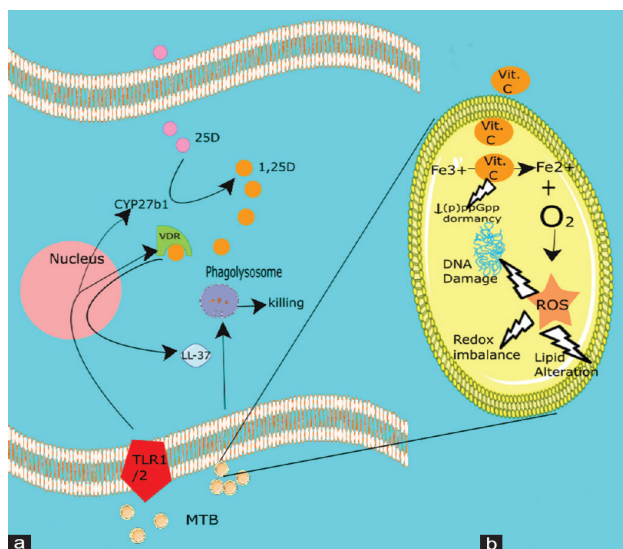
Соответственно, в результате описанных процессов еще одним фактором риска, обуславливающим появления нежелательного действия активных (и применяемых в комбинации) противотуберкулезных химиотерапевтических средств становится развитие полигиповитаминоза (при активном туберкулезе). Как выясняется, при этом возникает дефицит и дисбаланс в обмене большинства витаминов группы В: В₁ (тиамина), В₂ (рибофлавина), В₅ (пантотеновой

кислоты), В₆ (пиридоксина) и др., а также витамина С (аскорбиновой кислоты), жирорастворимых витаминов А и Е [6].

В свою очередь, последние (витамины С, Е, и А) представляют собой основные компоненты антиоксидантной системы, следовательно, выводят научный поиск на изучение взаимосвязей гиповитаминоза с состоянием прооксидантной и антиоксидантной систем организма и соответствующей активности прооксидантных и антиоксидантных ферментов, что позволит выяснить динамику активности патологического процесса и определиться с выбором возможных путей фармакологической коррекции про- и антиоксидантного баланса при туберкулезном поражении. В целом, как заключают специалисты, поддержание редокс (red/ox)-потенциала (гомеостаза) внутренней среды организма на стационарном уровне осуществляется при участии систем антиоксидантной защиты; поэтому чрезвычайно важным является выяснение гомеостатического соотношения между прооксидантными и антиоксидантными системами [7]. Напротив, как подчеркивают авторы, невнимание к изменениям этих соотношений может привести к избыточной активации агентов свободнорадикального окисления (СРО) и фатальным изменениям в биологических системах.

С другой стороны, объективный факт наличия полигиповитаминоза у больных туберкулезом, как отмечают специалисты, приводит к показаниям к назначению одновременно нескольких витаминов; однако при этом обычно не учитывается их взаимное влияние [8]. Так, исследователи получают данные об усилении дефицита аскорбиновой кислоты при назначении биотина; но, напротив, на обеспеченность тиаминном благоприятно влияют аскорбиновая, пантотеновая и пангамовая кислоты [8, с.124-125]. В целом авторы здесь заключают, что при активном туберкулезе развивается полигиповитаминоз, нарушение обеспеченности организма витаминами С, В₁, В₂, В₆, В₁₅, РР, фолиевой кислоты, А, Е; и участия их в метаболических процессах. Другой важный вывод состоит в том, что в процессе химиотерапии полигиповитаминоз не ликвидируется, а при побочных реакциях на противотуберкулезные препараты в большинстве случаев усугубляется; как и применение глюкокортикоидов ухудшает баланс витаминов С и В₁ [8].

Основной задачей исследования явилось также выяснение фармакодинамических механизмов действия препаратов витаминов С и D как активных адъювантных агентов в индивидуализированном (НДТ) лечении активного туберкулеза. В обзорной статье авторов из Индии [9] изначально подчеркивается существенный момент, что в отличие от таких витаминов, как биотин и тиамин, которые являются необходимыми для жизнедеятельности *Mycobacterium tuberculosis* и способствуют развитию инфекции, витамины С и D, напротив, обладают собственным антимикобактериальным действием. На приведенном в статье рисунке демонстрируются механизмы действия витаминов С и D в плане их собственных антимикобактериальных эффектов:



Механизмы действия антибактериальных эффектов витаминов С и D: а) толл-подобный рецептор (TLR1/2) воспринимает *Mycobacterium tuberculosis* и вызывает экспрессию 1α -гидроксилазы (CYP27B1) и рецепторов витамина D (VDR), что приводит к превращению 25-гидроксивитамина D (25D) в 1,25-дигидроксивитамин D(1,25D), который связывается с VDR и вызывает выработку антимикробного пептида кателицидина (LL-37); б) опосредованное витамином С уничтожение *Mycobacterium tuberculosis* происходит путем повреждения ДНК, вследствие нарушения окислительно-восстановительного баланса и структурных нарушений липидов

Из схемы отчетливо следует (см. (b)-часть), что центральный момент в действии витамина С усматривается в его восстанавливающем действии на трехвалентное железо — до иона двухвалентного железа, который и генерирует супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы в присутствии кислорода в результате реакции Фентона и Габера—Вейсса [10,11]. Эти радикальные фрагменты затем, собственно, и повреждают ДНК и липиды *M. tuberculosis*, что приводит к подавлению активности возбудителя ТБ.

Из других данных следует, что витамин С снижает уровень гуанозин-5'-дифосфат-3'-дифосфата (ppGpp) — молекулы, которая, как считается, участвует в регуляции роста и стрессовой реакции *M. tuberculosis* [12]. Испытания с применением аскорбиновой кислоты, проведенные Волчегорским и соавт. [13], выявили снижение вероятности перехода заболевания в фиброзно-кавернозный туберкулез и содействие благоприятному завершению годичного курса химиотерапии с формированием малых посттуберкулезных изменений. Также исследователи сумели обнаружить синергетические эффекты витамина С, при комбинированном использовании с рифампицином и изониазидом [14].

В свою очередь, при изучении истории применения витамина D вначале эмпирически обнаружили закономерность на эпидемиологическом уровне: параллельно с проведением массовой противорахитической профилактики (т.е. активным применением препаратов витамина D) происходило снижение частоты туберкулеза, но нарастание саркоидоза. Тогда вниманием привлекли функции витамина D и рецепторов к

нему (VDR) вне кальций-фосфатного обмена и остеогенеза [15]. В результате выяснилась особая развитость у человека витамин-D-зависимых белков и их исключительная роль во врожденном противoinфекционном иммунитете. Например, именно через VDR-рецептор задействуется вся основа врожденного иммунитета против внутриклеточных паразитов, особенно микобактерий [16]. Дополнительно в последние десятилетия были получены доказательства того, что именно кальцитриол служит через VDR-рецепторы прямым индуктором экспрессии гена *кателицидина* (антимикробного пептида, относимого к ключевым компонентам систем иммунной защиты организмов) [16-19].

На рисунке (см. (a)-часть) схематически демонстрируется, что в человеческих моноцитах/макрофагах активация Толл-подобных рецепторов (Tolllike receptor — TLR) вызывает антимикробную активность, зависящую от VDR [20]. Активация сигнального пути от TLR1 и TLR2 приводит к продуцированию ИЛ-15, вызывающего, в свою очередь, индукцию 1α -гидроксилазы (CYP27b1), которая превращает витамин D в кальцитриол, являющийся лигандом для VDR [21]. Существенно, что большинство клеток иммунной системы экспрессируют VDR. При этом действие кальцитриола (у человека) усиливает в макрофагах активность НАДФ-зависимой нитроксидсинтазы; последняя позволяет оросить микробов активными азотсодержащими радикалами, к которым они менее устойчивы. Подобные эффекты ограничивают персистирование возбудителей в клетках макрофагальных линий *in vitro* [22]. Впрочем, *in vivo* этот феномен, хотя и имеет место, но неэффективен, а число живых возбудителей в клетках, продуцирующих NO, оказалось даже больше [23].

В свою очередь, с нормальной физиологической активностью VDR связан один из важных механизмов, предупреждающих аутоаллергию. Существование подобного эффекта признается эволюционно оправданным, а именно, что внутриклеточные патогены эволюционным образом направили свою контриммунную стратегию именно против VDR-зависимых механизмов врожденного иммунитета. На самом деле, многие внутриклеточные паразиты (микобактерии туберкулеза и лепры, боррелии, вирусы Эпштейна—Барр, аспергиллы) экспрессируют белки, конкурирующие за VDR с витамином D, поэтому частично блокируют его действие, что предсказано методами биоинформационного моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий, а также подтверждено биохимически. Этот «эволюционный» механизм и позволяет паразитам жить внутри клеток и создавать то, что классики иммунологии именовали нестерильным иммунитетом. При этом из-за перекрестной реактивности тех и других паразитарных антигенов при плохо работающем палеоиммунитете запускается неоиммунитет, который и дает аутоиммунные эксцессы, осложняющие течение болезни. Поэтому хроническая внутриклеточная инфекция с типовыми нарушениями витамин-D-зависимых механизмов дает веер аутоаллергических осложнений.

Заключение

В современной тенденции развития индивидуализированного (HDT) лечения туберкулеза в дополнение к разработанной общей классификации [1] адъювантных лекарственных средств определенное значение имеют витаминные препараты. Существенно, что они (взяты в целом) не относятся напрямую к классифицированным *иммунотропным* либо *метаболическим* средствам, но составляют отдельную группу в третьем разделе классификации. При этом, имея существенное значение в плане фармакотерапии туберкулеза, витамины требуют дальнейшей серьезной и тщательной проработки своих фармакодинамических потенциалов для четкого выяснения перспектив их клинического применения. Несомненно, что при условии разрешения сохранившихся проблем и нерешенных вопросов витаминные средства имеют, как следует из материалов исследования, серьезные перспективы для своей клинической реализации в плане усиления положительных и снижения нежелательных эффектов современной противотуберкулезной терапии.

1. Гудзь П.А., Семенов Д.Ю., Сейтов Е.А., Хруцкий К.С. Фармакологический обзор адъювантных средств в современной фтизиатрии // Вестник НовГУ. №4 (120). 2020. С.60–69. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)
2. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидрозида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2018. Т.96. №11. С.69–73. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73>
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Изд. 3-е. М., 2015. С.47.
4. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К.Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С.31.
5. Браженко Н.А., Браженко О.Н. Туберкулез: гомеостаз организма и эффективность лечения. СПб: СпецЛит, 2017. 415 с.
6. Фещенко Ю.И., Черенко С.А., Мальцев В.И. и др. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза // Укр. мед. часопис. 2008. №3(65). С.117–125.
7. Бакулина Л.С., Плужников Н.Н., Исаев А.В. Алгоритм исследования прооксидантной системы организма с целью выбора патогенетической фармакотерапии // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. Т.18. №5. С.766–775.
8. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алекс Е.Н. и др. Нарушения резистентности, метаболизма при туберкулезе и методы патогенетического воздействия в его комплексном лечении // Журнал ГрГМУ. 2009. №1(25). С.123–128.
9. Tyagi G., Singh P., Varma-Basil M., Bose M. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis // Int J Mycobacteriol. 2017. V.6(4). P.328–332.
10. Vilchèze C., Hartman T., Weinrick B., Jacobs W.R. Jr. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a Vitamin C-induced fenton reaction // Nat Commun. 2013. V.4. Article number: 1881.
11. Mishra A., Sarkar D. Qualitative and quantitative proteomic analysis of Vitamin C induced changes in Mycobacterium smegmatis // Front Microbiol. 2015. V.6. P.451.
12. Syal K., Bhardwaj N., Chatterji D. Vitamin C targets (p) ppGpp synthesis leading to stalling of long-term survival and biofilm formation in Mycobacterium smegmatis // FEMS Microbiol Lett. 2017. V.364. Article number: Fnw282.
13. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Астахова Т.В. Влияние аскорбиновой кислоты и эмоксилина на эффек-

тивность комплексной химиотерапии инфильтративного туберкулеза легких // Терапевтический архив. 2009. Т.81. №11. С.21–24.

14. Khameneh B., Fazly Bazzaz B.S., Amani A. et al. Combination of anti-tuberculosis drugs with Vitamin C or NAC against different Staphylococcus aureus and Mycobacterium tuberculosis strains // Microb Pathog. 2016. V.93. P.83–87.
15. Stroeve Yu.I., Churilov L.P., Nikolaev A.B. Vitamin D, immune system and chronic infections // International. agroindustrial congress "Agorus 2012. Innovations - the basis of modernization of agroindustrial complex. Saint-Petersburg, August 28–30, 2012. Mats for discussion. SPb.: Publishing house of SZRNTs RSHA - SPbGAU - ZAO "ExpoForum". C.154–156.
16. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // FASEB J. 2005. Vol.19(9). P.1067–1077.
17. Chesney R. W. The Vitamin D and Magic Mountain: Anti-infectious Role of the Vitamin // J. Pediat. 2010. Vol.156(5). P.698–703.
18. Liu P. T., Stenger S., Tang D.H., Modlin R.L. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin // J. Immunol. 2007. Vol.179(4). P.2060–2063.
19. Wang T.-T., Nestel F. P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // J. Immunol. 2004. Vol.173(5). P.2909–2912.
20. Liu P. T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response // Science. 2006. Vol.311(5768). P.1770–1773.
21. Krutzik S.R., Hewison M., Liu P.T. et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway // J. Immunol. 2008. Vol.181(10). P.7115–7120.
22. Rockett K.A., Brookes R., Udalova I. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line // Infect Immun. 1998. Vol. 66(11). P.5314–5321.
23. Rodionov D.A., Mironov A.A., Gelfand M.S. Conservation of the biotin regulon and the BirA regulatory signal in Eubacteria and Archaea // Genome Res. 2002. V.12. P.1507–1516.

References

1. Gud'z P.A., Semenov D.Yu., Seytov E.A., Khrutskiy K.S. Farmakologicheskii obzor ad'yuvantnykh sredstv v sovremennoy ftiziatrii [Pharmacological review of adjuvant agents in modern phthisiology]. Vestnik NovSU, 2020, no.4 (120), pp. 60–69. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4\(120\).60-69](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.4(120).60-69)
2. Tyul'kova T.E. Vliyaniye piridoksina i preparatov gidrozida izonikotinovoy kisloty na nervnyuyu sistemu pri lechenii tuberkuleza [The effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrozide preparations on the nervous system in the treatment of tuberculosis]. Tuberculosis and pulmonary diseases, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 69–73. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-69-73
3. Vasil'eva I.A. et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozbuditelya [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis of the respiratory system]. Moscow, 2015, 68 p.
4. Ftiziatrya. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [Phthisiology. National clinical guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2016, 240 p.
5. Brazhenko N.A., Brazhenko O.N. Tuberkulez: gomeostaz organizma i effektivnost' lecheniya [Tuberculosis: body homeostasis and treatment efficacy]. Saint Petersburg, SpetsLit Publ., 2017, 415 p.
6. Feshchenko Yu.I. Cheren'ko S.A., Mal'tsev V.I. et al. Otsenka znachimosti pobochnykh reaktsiy protivotuberkuleznykh preparatov pri lechenii tuberkuleza [Evaluation of significance of adverse reactions of antituberculosis drugs in treatment of tuberculosis]. Ukrainian Medical Journal, 2008, no. 5, pp. 117–125.

7. Bakulina L.S., Pluzhnikov N.N., Isaev A.V. Algoritm issledovaniya prooksidantnoy sistemy organizma s tsel'yu vybora patogeneticheskoy farmakoterapii [Algorithm of pro-oxidant system of the body to select pathogenetic pharmacotherapy]. *Sorbtsionnye i Khromatograficheskie Protssesy*, 2018, vol.18, no.5, pp 766-775.
8. Gel'berg I.S., Vol'f S.B., Alekso E.N. et al. Narusheniya rezistentnosti, metabolizma pri tuberkuleze i metody patogeneticheskogo vozdeystviya v ego kompleksnom lechenii [Disorders of resistance, metabolism in tuberculosis and methods of pathogenetic action in its complex treatment]. *Journal of the Grodno State Medical University*, 2009, no.1, p.123-128.
9. Tyagi G., Singh P., Varma-Basil M. et al. Role of Vitamins B, C, and D in the fight against tuberculosis. *Int J. Mycobacteriol*, 2017, vol.6, pp.328-332.
10. Vilch  ze C., Hartman T., Weinrick B. et al. Mycobacterium tuberculosis is extraordinarily sensitive to killing by a Vitamin C-induced fenton reaction. *Nat Commun.*, 2013, v.4, p.1881.
11. Mishra A, Sarkar D. Qualitative and quantitative proteomic analysis of Vitamin C induced changes in Mycobacterium smegmatis. *Front. Microbiol.*, 2015, vol. 6, p.451.
12. Syal K., Bhardwaj N., Chatterji D. Vitamin C targets (p) ppGpp synthesis leading to stalling of long-term survival and biofilm formation in Mycobacterium smegmatis. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2017, vol.364, Fnw282.
13. Volchegorskiy I.A., Novoselov P.N., Astakhova T.V. Vliyaniye askorbinovoy kisloty i emoksipina na effektivnost' kompleksnoy khimioterapii infil'trativnogo tuberkuleza legkikh [Effect of ascorbic acid and emoxipine on the efficacy of complex chemotherapy of infiltrative pulmonary tuberculosis]. *Therapeutic Archive*, 2009, vol.81, no.11, pp.21-24.
14. Khameneh B., Fazly Bazzaz B.S., Amani A. et al. Combination of anti-tuberculosis drugs with Vitamin C or NAC against different Staphylococcus aureus and Mycobacterium tuberculosis strains. *Microb. Pathog.*, 2016, vol.93, pp.83-87.
15. Stroeve Yu.I., Churilov L.P., Nikolaev A.V. Vitamin D, immune system and chronic infections. International Agroindustrial congress "Agroplus 2012. Innovations as the basis of modernization of agroindustrial complex". Saint-Petersburg, August, 28-30, 2012. Saint Petersburg, 2012, pp. 154-156.
16. Gombart A.F., Borregaard N., Koeffler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (cAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.*, 2005, vol.19, pp. 1067-1077.
17. Chesney R.W. The Vitamin D and Magic Mountain: Anti-infective Role of the Vitamin. *J. Pediatr.*, 2010, vol.156, pp.698-703.
18. Liu P.T., Stenger S., Tang D.H. et al. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *J. Immunol.*, 2007, vol.179, pp.2060-2063.
19. Wang T-T., Nestel F. P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol.*, 2004, vol.173, pp.2909-2912.
20. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006, vol.24, no.311(5768), pp.1770-1773.
21. Krutzik S.R., Hewison M., Liu P.T. et al. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J. Immunol.*, 2008, vol.181, pp. 7115-7120.
22. Rockett K.A., Brookes R., Udalova I. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66(11), pp.5314-5321.
23. Rodionov D.A., Mironov A.A., Gelfand M.S. Conservation of the biotin regulon and the BirA regulatory signal in Eubacteria and Archaea. *Genome Res.*, 2002, vol.12, pp.1507-1516.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АМБУЛАТОРНЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19

Е.С.Егорова, А.Б.Ершевская

PROVISION OF MEDICINES FOR ETIOTROPIC THERAPY TO OUTPATIENTS WITH COVID-19

E.S.Egorova, A.B.Yershevskaya

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Eugeniya.Egorova@novsu.ru

Тема COVID-19 является одной из самых обсуждаемых в повседневной жизни и сфере здравоохранения. Это связано с высокой заболеваемостью и смертностью людей, а также быстрым распространением инфекции. Этиотропная терапия является важной составляющей лечения ковидных пациентов. В соответствии с временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 разрешена амбулаторная терапия данного заболевания. В приоритетную схему медикаментозного лечения входит фавипиравир. Препараты фавипиравира появились на российском фармацевтическом рынке относительно недавно. В настоящее время зарегистрировано 4 торговых наименования, представленных разными формами выпуска и только одной дозировкой. В данной работе проведен анализ ассортимента и ценовых характеристик фавипиравира.

Ключевые слова: фавипиравир, этиотропная терапия, COVID-19

Для цитирования: Егорова Е.С., Ершевская А.Б. Возможности лекарственного обеспечения этиотропной терапии амбулаторных больных COVID-19 // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.78-81. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).78-81](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).78-81)

Due to the high morbidity and mortality rate, as well as the rapid spread of infection, COVID-19 is one of the most discussed topics in everyday life and the health care sphere. Etiotropic therapy is an important component of the treatment COVID-19 patients. According to temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of COVID-19, outpatient therapy of this disease is allowed. The priority scheme of medical treatment includes favipiravir. Favipiravir drugs entered the Russian pharmaceutical market relatively recently. At present four trade names have been registered. Various forms and packaging, range and price characteristics of favipiravir are analysed in the article.

Keywords: favipiravir, etiotropic therapy, COVID-19

For citation: Egorova E.S., Yershevskaya A.B. Possibilities of medicines provision for ethiotropic therapy to outpatients with COVID-19 // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.78-81. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).78-81](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).78-81)

Повышение качества оказания медицинской помощи, которое предусматривает усовершенствование системы лекарственного обеспечения, является приоритетным направлением здравоохранения Российской Федерации. Лекарственная помощь — это важная часть лечебного процесса, она составляет 70-90% врачебных назначений [1].

Пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, должны получать поддерживающую патогенетическую и симптоматическую терапию. В настоящее время выделяют несколько препаратов, которые могут быть использованы при этиотропном лечении COVID-19. К ним относятся фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, интерферон-альфа (ИНФ-α). Для некоторых препаратов имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения [2].

В марте 2020 г. разрешена амбулаторная терапия (на дому) пациентов с диагнозом COVID-19 в случае бессимптомного или легкого течения заболевания, отсутствия выраженной неврологической и соматической симптоматики и возможности преодоления ограниченного поведения. В соответствии с девятой версией Временных рекомендаций, утвержденных в октябре 2020 г., амбулаторное лечение также могут проходить взрослые пациенты со среднетяжелым течением заболевания [2].

Материалы и методы

Проведен контент-анализ научных публикаций и нормативной документации по вопросам этиотропной терапии COVID-19.

Объектами исследования были регистрационные досье на препараты фавипиравира, сведения из открытых информационных источников аптечных организаций по наличию лекарств и их ценовые характеристики. Полученные данные были статистически обработаны с помощью программы STATISTICA 10 и представлены в виде Ме (25; 75).

Результаты и обсуждение

Для амбулаторной этиотропной терапии Министерством здравоохранения РФ рекомендованы следующие схемы медикаментозного лечения: фавипиравир+ИНФ-α, гидроксихлорохин+ИНФ-α и умифеновир+ИНФ-α.

Схема фавипиравир+ИНФ-α (интраназальные формы) является приоритетной.

Фавипиравир — пероральный противовирусный препарат широкого спектра действия, избирательно ингибирующий РНК-полимеразу и фазу репликации SARS-CoV-2. Эффективность и безопасность данного средства устанавливается более чем в 20 клинических исследованиях с участием более 3 000 пациентов с диагнозом COVID-19 в разных странах, включая США, Канаду, Индию, Японию и Италию. По некоторым данным, применение фавипиравира позволяет сократить период до наступления клинического улучшения, элиминация вируса достигается в большинстве случаев на третьи сутки [3]. Эффективность препарата фавипиравир по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность альтернативной этиотропной терапии [4].

На российском рынке представлены 4 торговых наименования фавипиравира: фавибирин (АО

«Фармасинтез»), коронавир (ООО «Технология лекарств»), арепливив (ООО «Промомед Рус») и авифавир (ООО «Кромис»). Государственная регистрация всех наименований проведена во второй половине 2020 г. Все препараты зарегистрированы в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. В течение полугода с момента регистрации в инструкции всех препаратов фавипиравира были внесены изменения, касающиеся особых указаний по применению, увеличения форм выпуска и срока годности, наименований и адресов производителей. В соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств действующие регистрационные удостоверения выданы до 2025 г. (табл.1).

Препараты фавипиравира в основном производятся из отечественной фармацевтической субстанции. Исключение составляет только авифавир, при производстве которого помимо субстанции производителя ООО «АФС-технологии» (Московская область) может применяться продукт Зеньи Фармасьюткалз (Китай).

Как правило, все стадии производства готовой лекарственной формы, включая выпускающий контроль, выполняются на площадках одной организации. Необходимо отметить, что на площадках АО «Р-Фарм» (Ярославская область) осуществляется полный цикл

Таблица 1

Зарегистрированные наименования Фавипиравира (код АТХ J05AX27) по состоянию на май 2021 г.
(по данным Государственного реестра лекарственных средств)

Торговое наименование	Фавибирин	Коронавир	Арепливив	Авифавир
Наименование держателя/владельца регистрационного удостоверения	АО «Фармасинтез»	ООО «Технология лекарств»	ООО «Промомед Рус»	ООО «Кромис»
Регистрационный номер	ЛП-006603	ЛП-006323	ЛП-06288	ЛП-06225
Дата государственной регистрации	25.11.2020	06.07.2020	23.06.2020	29.05.2020
Дата окончания действующего регистрационного удостоверения	31.12.2025	31.12.2025	17.09.2025	06.11.2025
Дата переоформления регистрационного удостоверения	28.01.2021	14.01.2021	17.09.2020	30.12.2020

Таблица 2

Сведения об организациях-производителях препаратов Фавипиравира по состоянию на май 2021 г.
(по данным Государственного реестра лекарственных средств)

Торговое наименование	Фавибирин	Коронавир	Арепливив	Авифавир
Производитель фармацевтической субстанции	ООО «Братск-ХимСинтез», Иркутская область	АО «Р-Фарм», Ярославская область АО «Фармославль», Ярославль	АО «Биохимик», респ. Мордовия	ООО «АФС-технологии», Московская область Зеньи Фармасьюткалз (Сучжоу), Китай
Производитель препарата	АО «Фармасинтез», Иркутск все стадии, включая выпускающий контроль качества	АО «Р-Фарм», Ярославская область выпускающий контроль качества, производитель готовой ЛФ АО «Р-Фарм», Ярославская область АО «Ортат», Костромская область упаковщик/фасовщик	АО «Биохимик», респ. Мордовия все стадии, включая выпускающий контроль качества	АО «ИИХР», Московская область АО «Рафарма», Липецкая область ООО «НоваМедика Инно-тех», Москва все стадии, включая выпускающий контроль качества

Таблица 3

Сведения по дозировке и формам выпуска препаратов Фавипиравира по состоянию на май 2021 г.
(по данным Государственного реестра лекарственных средств)

Торговое наименование	Фавибирин	Коронавир	Арепливир	Авифавир
Дозировка	200 мг	200 мг	200 мг	200 мг
Формы выпуска	№30 3,75 DDD в упаковке; №40 5 DDD в упаковке; №50 6,25 DDD в упаковке;	№50 6,25 DDD в упаковке;	№40 5 DDD в упаковке; №100 12,5 DDD в упаковке;	№10 1,25 DDD в упаковке; №40 5 DDD в упаковке; №50 6,25 DDD в упаковке;
Упаковка	ячейковые контурные/банки	банка полимерная	ячейковые контурные/банки	ячейковые контурные/банки

создания коронавируса: от синтеза субстанции до упаковки готового препарата (табл.2).

Минздравом России с сентября 2020 г. разрешены для амбулаторной терапии препараты на основе фавипиравира. В соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции продолжительность применения фавипиравира — 10 дней. При этом установлен следующий режим дозирования:

— для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг 2 раза в первый день, далее по 600 мг 2 раза в день;

— для пациентов с массой 75 кг и более по 1800 мг 2 раза в первый день, далее по 800 мг 2 раза в день.

Центром ВОЗ по методологии лекарственной статистики определено значение DDD (расчетная средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых) для фавипиравира, равная 1,6 г. Следовательно, для проведения лекарственной терапии фавипиравиром пациенту с массой тела до 75 кг необходимо 8,75 DDD, а для больного массой более 75 кг — 11,25 DDD.

На фармацевтическом рынке зарегистрированы препараты фавипиравира только в дозировке 200 мг, формы выпуска представлены достаточно широко (от 10 до 100 таблеток в упаковке). На проведение курса лечения требуется от 1 (№100) до 7 упаковок (№10)

препарата, разовая доза в зависимости от дня лекарственной терапии и массы больного составляет от 3 до 9 таблеток (табл.3). На наш взгляд, такое количество таблеток на один прием не будет способствовать повышению комплаенса пациентов.

Контент-анализ каталогов товаров на официальных сайтах показал, что в номенклатуре практически всех аптечных сетей, представленных в Новгородской области, присутствует арепливир №40. Препараты авифавир №10 и №50, а также коронавир №50 имеются в наличии или предлагаются под заказ в некоторых аптеках региона (табл.4).

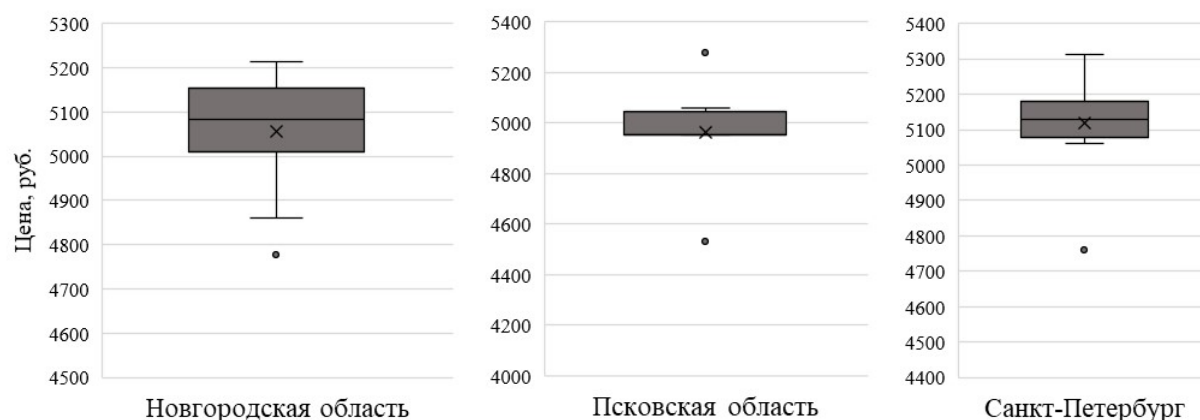
Изначально при выводе препаратов в розничный сегмент фармацевтического рынка цена за упаковку препарата №50 достигала 16 500 руб., что соответствует 2 640 руб./DDD. Таким образом, стоимость курса лекарственной терапии находилась в пределах от 23 до 29,7 тыс. руб. в зависимости от режима дозирования. Как правило, если в семье заболел один ее член, то велика вероятность, что остальные тоже заражены. Безусловно, такое финансовое бремя в период пандемии коронавируса для многих российских семей было неподъемным.

Для нормализации стоимости 12 октября 2020 г. в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации №2626-р в Перечень ЖНВЛП включены препараты фавипиравира. Предельные отпускные цены производителей на арепливир и авифавир установлены Комиссией Минздрава России по формированию перечней лекарст-

Таблица 4

Сведения по стоимости и наличию препаратов Фавипиравира
в аптечных организациях Новгородской области по состоянию на май 2021 г.

Наименование лекарственного препарата	Наименование аптечных сетей, в которых препарат есть в наличии или предлагается «под заказ»	Онлайн-заказ	Цена, руб. (min/max)	Цена 1 DDD, руб. (min/max)
Арепливир 200 мг №40	Планета Здоровья, Аптека Невис, Будь здоров!, Максавит, Апрель, Здоровье, ЛенОблФарм, Надежда	Аптека ру, ЕАПТЕКА.RU	4600/5235	920/1047
Авифавир 200 мг №10	Планета Здоровья, Надежда, Максавит	ЗдравСити	1214/1289	971/1031
Авифавир 200 мг №50	Планета Здоровья	ЗдравСити	5925/6073	948/972
Коронавир 200 мг №50	Максавит	Wer.ru, Аптека-Сервис	5600/7580	896/1213



Цена на ареплирив 200 мг №40 в аптечных организациях по состоянию на май 2021 (по данным uteka.ru)

венных препаратов на этапе включения лекарств в Перечень ЖНВЛП [5]. За основу при определении предельной отпускной цены была взята стоимость препаратов в Индии и Китае, где фавипиравир находится в обращении.

После включения препаратов в Перечень ЖНВЛП и установления предельной отпускной цены стоимость за упаковку №50 снизилась до 5-6 тыс. руб., на сегодняшний день этот уровень цены сохранен (табл.4).

Изучена стоимость арепливира 200 мг №40 на розничном фармацевтическом рынке Санкт-Петербурга, Новгородской и Псковской областей. Несмотря на отличающиеся предельные оптовые и розничные надбавки для данных регионов, средний уровень цены отличается незначительно. Анализ показал небольшие колебания цены (в пределах 12%) в разных аптечных организациях одного региона (см. рис.).

В соответствии с разъяснениями Минздрава России амбулаторным пациентам, которым поставлен диагноз COVID-19, лекарство должны выдавать бесплатно. По данным Единой информационной системы в сфере закупок, Министерство здравоохранения Новгородской области заключает договора на поставку препаратов фавипиравира с октября 2021 года. Общая стоимость контрактов на данный момент превышает 19 млн руб. Для льготного лекарственного обеспечения пациентов приобретены коронавир №50 и ареплирив №40 по цене 5500 руб. и 4240 руб. соответственно.

Заключение

В основу приоритетной схемы амбулаторной этиотропной терапии COVID-19 в соответствии с Временными методическими рекомендациями входят препараты фавипиравира. На российском фармацевтическом рынке они представлены 4 торговыми наименованиями с достаточно широкой линейкой форм выпуска. Отечественной фармацевтической промышленностью обеспечен полный цикл производства данных препаратов. Ценообразование ввиду высокой социальной значимости этих позиций жестко контролируется на законодательном уровне.

1. Нагибин О.А. Проблемы обеспечения необходимыми лекарственными препаратами отдельных категорий граждан, имеющих право на меры социальной поддержки // Уральский мед. журнал. 2019. №9 (177). С.137-141.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10 от 08.02.2021). М.: МЗ РФ, 2021. 262 с.
3. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов // Медицинский оппонент. 2020. № 1(9). С.48-58.
4. Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Фармация и фармакология. 2020. Т.8. №3. С.150-159.
5. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2020 № 2626-р [Эл. ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010140014>

References

1. Nagibin O.A. Problemy obespecheniya neobkhodimymi lekarstvennymi preparatami otdel'nykh kategoriy grazhdan, imeyushchikh pravo na mery sotsial'noy podderzhki [Problems of providing certain categories of citizens entitled to social support measures with the essential drugs]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal, 2019, no. 9 (177), pp. 137-141.
2. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii (versiya 10 ot 08.02.2021) [Ministry of Public Health of Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version 10 dated 08.02.2021)]. Moscow, MZ RF Publ., 2021, 262 p.
3. Ruzhentsova T.A., Chukhlyayev P.V., Khavkina D.A. et al. Vozmozhnosti etiotropnoy terapii koronavirusnoy infektsii, vyzvannoy SARS-CoV-2, u ambulatornykh patsientov [Potential for etiotropic therapy of SARS-CoV2-induced coronavirus disease in outpatients]. Meditsinskiy opponent, 2020, no. 1(9), pp.48-58.
4. Balykova L.A., Pavelkina V.F., Shmyreva N.V. i dr. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' razlichnykh skhem etiotropnoy terapii u patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiey (COVID-19) [Comparative efficacy and safety of various etiotropic therapy regimens in patients with a new coronavirus infection (COVID-19)]. Farmatsiya i farmakologiya, 2020, vol. 8, no. 3, pp.150-159.
5. Reshenie FAS Rossii ot 15 oktyabrya 2020 goda «O soglasovanii predel'nykh otpusknykh tsen proizvoditeley na lekarstvennye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhizненно neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov» [Decision of FAS Russia of 15 October 2020 "On agreement of ex-works maximum sale prices for medicines included into the list of vital and essential drugs"]].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОФИБРОЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ПЛОДОВ СЕМЕЙСТВА ВЕРЕСКОВЫЕ, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ЮГРЫ

Е.А.Кривых, Н.С.Кавушевская*, А.Е.Гуляев**, Л.В.Коваленко*

MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL EVALUATION OF THE ANTIFIBROTIC ACTIVITY OF THE HEATHER FAMILY BERRIES EXTRACTS GROWING IN YUGRA REGION

E.A.Krivykh, N.S.Kavushevskaya*, A.E.Guliaev**, L.V.Kovalenko*

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, krivyhEA@hmgma.ru

*Сургутский государственный университет, natalya.kavushevskaya@mail.ru

**National Laboratory Astana, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Работа посвящена определению гепатопротекторных свойств полифенольных экстрактов плодов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccus* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.). Исследование проведено на 70 крысах-самцах линии Wistar 7-8 месяцев, массой тела 210-230 г. Фиброз печени был моделирован путем токсического поражения раствором четыреххлористого углерода (CCl₄) — 0,2 мл/100 г массы тела в рафинированном оливковом масле (1:1). Доказано, что полифенольные экстракты плодов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) (наиболее выражено), голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.), клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccus* L.) и брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) (в наименьшей степени) могут уменьшать выраженность повреждений печени, вызываемых CCl₄. Полученные сведения позволяют предполагать возможность применения исследуемых экстрактов в качестве корректоров процесса фиброза.

Ключевые слова: фиброз печени, полифенолы, плоды клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccus* L.), плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), плоды брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.), плоды голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.)

Для цитирования: Кривых Е.А., Кавушевская Н.С., Гуляев А.Е., Коваленко Л.В. Морфологическая и биохимическая оценка противofiброзной активности экстрактов плодов семейства вересковые, произрастающих на территории Югры // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.82-89. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).82-89](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).82-89)

The focus of the paper is to determine hepatoprotective properties of polyphenolic extracts of the fruits of cranberry (*Vaccinium oxycoccus* L.), blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.), cranberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) and blueberry (*Vaccinium uliginosum* L.). The study was conducted on 70 male Wistar rats aged 7-8 months, weighing 210-230 g. Liver fibrosis was modeled by toxic damage with a solution of carbon tetrachloride (CCl₄) – 0.2 ml/100g of body weight in refined olive oil (1:1). It has been proven that polyphenolic extracts of blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.) (most pronounced), blueberry (*Vaccinium uliginosum* L.), cranberry (*Vaccinium oxycoccus* L.) and cranberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) (least pronounced) can reduce the severity of liver damage caused by CCl₄. The obtained data suggest that the studied extracts can be used as correcting agents for fibrosis.

Keywords: liver fibrosis, polyphenols, fructus *Vaccinium oxycoccus*, fructus *Vaccinium myrtillus* L., fructus *Vaccinium vitis-idaea* L., fructus *Vaccinium uliginosum* L.

For citation: Krivykh E.A., Kavushevskaya N.S., Guliaev A.E., Kovalenko L.V. Morphological and biochemical evaluation of the antifibrotic activity of the heather family berries extracts growing in Yugra region // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.82-89. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).82-89](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).82-89)

«Фиброз печени» — тип реактивного процесса, характеризующийся чрезмерным накоплением волокнистой соединительной ткани в печени [1]. Множество разнотипных экзогенных повреждений печени могут иметь своим исходом данный патологический процесс [2].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что окислительный стресс опосредует начало и прогрессирование фиброза печени [3.4]. Избыточ-

ное накопление свободных радикалов разрушает макромолекулы мембран, вызывая ускорение апоптоза или некроз гепатоцитов, стимулирует выработку профиброгенных медиаторов и непосредственно активизирует звездчатые клетки печени, что приводит к иницированию процессов фиброобразования. Поэтому коррекция окислительного стресса может являться потенциальной терапевтической стратегией предупреждения развития или торможения фиброза печени [5].

Считается, что фармакотерапевтические возможности при завершённом фиброзе — циррозе — сводятся только к симптоматической коррекции [6]. Но согласно литературным данным, ранние стадии процесса могут иметь обратимый характер при своевременном воздействии на ведущие звенья патогенеза [7]. На этом фоне природные антиоксиданты, полифенолы плодов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) привлекают все большее внимание как потенциальные корректоры фиброзования [8]. Но к настоящему времени в литературных источниках имеются данные экспериментальных исследований фармакологических свойств экстрактов плодов черники обыкновенной [9]. Относительно других плодов семейства Вересковые сведения носят фрагментарный характер, а эффекты на моделях повреждения печени не описаны.

Цель работы: определение гепатопротекторных свойств полифенольных экстрактов плодов клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) на модели токсического повреждения печени CCl_4 .

Материал и методы исследования

Плоды клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccos* L.), черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.) были собраны в летне-осенний период 2018 г. в Сургутском районе Ханты-Мансийского автономного округа — Югры.

Полученные экстракты плодов концентрировали в вакуумном испарителе до уровня полифенолов 10 мг/мл.

Для количественного определения полифенолов в полученных экстрактах использовали коммерческий набор «Polyphenols folin-ciocalteu (ENOLOGY line by BioSytems. Spain)», в перерасчете на галловую кислоту.

Референс-препаратом был выбран Силимарин ГЕКСАЛ® (Silymarin HEXAL®) (сухой экстракт расторопши пятнистой 172 мг в капсуле), вводили внутрь через желудочный зонд в дозе 200 мг/кг, предварительно суспендировали в крахмальной взвеси (вводимый объем — 0,2-0,3 мл).

Исследование проведено на 70 крысах-самках линии Wistar 7-8 месяцев, массой тела 210-230 г. Животные содержались в клетках при комнатной температуре $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ с 12-часовым циклом свет/темнота и минимальной относительной влажностью 40%. Кормили стандартным гранулированным кормом, доступ к воде был свободным, *ad libitum* [10].

Животные были разделены на семь групп по 10 особей. Распределение по группам представлено в табл.1.

Таблица 1

Экспериментальные группы животных

№ группы	Объект исследования
I	Интактные крысы
II	Контрольная патология (животные без лечения)
III	Животные с патологией, которым вводили экстракт клюквы обыкновенной
IV	Животные с патологией, которым вводили экстракт брусники обыкновенной
V	Животные с патологией, которым вводили экстракт черники обыкновенной
VI	Животные с патологией, которым вводили экстракт голубики обыкновенной
VII	Животные с патологией, которым лечение проводили референс-препаратом Силимарин ГЕКСАЛ®

К концу эксперимента 6 крыс погибли (4 — в группе II, по одной — в группах III и VI).

Фиброз печени был моделирован путем токсического поражения раствором четыреххлористого углерода (CCl_4) — 0,2 мл/100 г массы тела в рафинированном оливковом масле (1:1).

Ежедневно в течение 14 дней вводили внутривентриально через зонд животным групп I-II по 0,2 мл физиологического раствора, групп III-VII — исследуемые экстракты (из расчета 10 мг/кг) и референс-препарат (вводимый объем 0,2-0,3 мл).

Через 3 часа после первого внутривентриального введения в группе I внутривентриально была выполнена инъекция физиологического раствора, а в группах II-VII — инъекция раствора четыреххлористого углерода (CCl_4 , 0,2 мл/100г массы тела в рафинированном оливковом масле (1:1)) для моделирования токсического повреждения печени. Далее, два раза в неделю (понедельник — четверг) на протяжении 2 недель повторяли введение CCl_4 в соответствии с протоколом, предложенным Constandinou et al. [11].

Животных выводили из эксперимента через сутки после последнего введения CCl_4 под рауш-наркозом. Кровь собирали и центрифугировали при 2200 g 15 мин. Образцы плазмы хранили при -20°C для биохимического анализа AST, ALT, общего билирубина и триглицеридов. Исследования проводили на автоматическом биохимическом анализаторе XL100 (Erba Lachema, Чехия) в соответствии с инструкциями производителя.

Печень была выделена, промыта и взвешена. Также до извлечения печени была определена масса крысы. Индекс печени в соответствии с рекомендациями Yang et al [12] рассчитывали по формуле: (масса печени / масса крысы) $\times 100\%$.

Для гистологического исследования были взяты образцы ткани поперечного сечения цен-

тральной части правой доли печени крысы, которые фиксировали в 10% формалине при 4°C не менее 24 часов. Через двадцать четыре часа образцы ткани печени промывали водой и проводили в спиртах возрастающей концентрации (70, 90, 96 и 100%), затем погружали в ксилол и заливали в парафиновые блоки. Срезы тканей толщиной 5 мкм делали на санном микротоме «Leica SM 2000R». Срезы сначала депарафинировали в ксилоле, а затем гидратировали в серии снижающихся концентраций спирта (100, 96 и 70%).

Для гистологической оценки степени тяжести фиброза печени окрашивали коллагеновые волокна по Ван Гизону, используя следующую процедуру: депарафинизированные и гидратированные срезы погружали в 70% этанол, содержащий 1% хлористого водорода, инкубировали в растворе резорцин-фуксин в течение 60 мин и промывали в 100% этаноле и в воде с последующим окрашиванием раствором Ван Гизона (насыщенная пикриновая кислота, содержащая 0,09% кислого фуксина) в течение 5 мин.

Гистопатологический и морфометрический анализы были выполнены на поперечном сечении печени, индивидуально, путем случайной выборки для каждого животного в каждой группе, используя 10 полей зрения. Полуколичественный подсчет был выполнен с применением системы, адаптированной из METAVIR, дифференцируя стадии (F-оценки) от F0 до F4. Крысы были разделены на пять групп: F0 — нет фиброза, F1 — легкий фиброз (портальный фиброз без септ), F2 — умеренный фиброз (мало септ), F3 — тяжелый фиброз (многочисленные септы без цирроза) и F4 — цирроз. У крыс контрольной группы фиброз не воспроизводили. F2, F3 и F4 были определены как значительный фиброз. Кроме того, дополнительно все срезы печени были оценены по шкале ISHAK. Гистологическое исследование материала по отношению к клиническим данным проводилось вслепую.

Гистоморфометрический анализ проводился на специализированном аппаратном компьютеризированном комплексе фирмы «Leica microsystems» на микроскопе «Leica DM 1000».

Обращение с животными соответствовало «Правилам надлежащей лабораторной практики», утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ №199н от 01.04.2016, и Межгосударственным стандартам ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», соответствующими Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (ETS N 123, Страсбург, 18 марта 1986 г. с приложением от 15.06.2006 г.). Исследования одобрены комиссией по этике медицинского института Сургутского государственного университета.

Результаты

Количественный состав полифенольных соединений в экстрактах плодов семейства Вересковые показан в табл.2.

Таблица 2

Уровень концентрации основных полифенольных соединений в экстрактах плодов семейства Вересковые

Исследуемые экстракты плодов	Содержание полифенолов mgGAE /ml
Клюквы обыкновенной	14,6 ± 0,9
Брусники обыкновенной	16,3 ± 1,7
Черники обыкновенной	29,1 ± 1,4
Голубики обыкновенной	25,5 ± 0,9

Примечание: результаты представлены как $M \pm m$ при $n = 3$

Как видно, исследуемые экстракты плодов характеризуются относительно высоким уровнем полифенольных соединений, наибольшее содержание отмечается у черники обыкновенной и голубики обыкновенной.

Введение крысам экстрактов плодов семейства Вересковые на фоне субхронической CCl₄ интоксикации существенно отразилось на исследованных в условиях данного эксперимента лабораторных показателях, представленных в табл.3.

Таблица 3

Влияние экстрактов плодов семейства Вересковые на индекс печени у крыс при экспериментальном фиброзе

Группы	Масса тела	Масса печени	Индекс печени
I ($n = 10$)	232,9 ± 8,42	9,7 ± 1,22	4,16 ± 0,51#
II ($n = 6$)	185,5 ± 6,15*	11,0 ± 0,92	5,93 ± 0,26*
III ($n = 9$)	198,6 ± 9,14	10,5 ± 0,73	5,29 ± 0,38*
IV ($n = 10$)	218,4 ± 7,11	11,6 ± 0,97	5,31 ± 0,63*
V ($n = 10$)	233,2 ± 9,08	10,3 ± 1,24	4,42 ± 0,44#
VI ($n = 9$)	229,4 ± 5,12	12,1 ± 1,98	5,27 ± 0,60*
VII ($n = 10$)	236,3 ± 5,48	10,9 ± 1,10	4,61 ± 0,45#

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с интактными крысами; # — $p < 0,05$ при сравнении с контролем (модель фиброза).

Как показано в табл.3, средняя масса тела у крыс группы II была ниже, чем у интактных животных группы I ($p < 0,05$), а индекс печени был выше, чем у крыс I группы, что можно считать типичным для модели фиброза печени. Индексы печени у крыс III, IV, VI группы достоверно не отличались по этому показателю от крыс в контрольной группе II. Но индексы печени в группе V и VII снижались по сравнению с контролем и незначительно отличались от интактных крыс группы I.

Уровень концентрации цитолитических ферментов аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) показан в табл.4.

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови крыс в сыворотке крови крыс

Группы	АСТ (U/L)	АЛТ (U/L)	ТГ (mg/dL)	ОХ (mg/dL)
I (n = 10)	12,4 ± 1,17	5,4 ± 0,87	5260,2 ± 94,20	114,7 ± 9,44
II (n = 6)	149,8 ± 12,60*	28,9 ± 2,17 *	14386,5 ± 104,37*	535,3 ± 22,18 *
III (n = 9)	97,4 ± 5,73*	17,3 ± 2,04 *#	10534,7 ± 122,60 #	398,5 ± 29,46 #
IV (n = 10)	104,9 ± 11,62*	16,9 ± 1,65*#	11053,2 ± 144,62 #	480,4 ± 29,80#
V (n = 10)	58,3 ± 4,82 *#	11,2 ± 2,05 *#	8060,0 ± 207,16 #	240,8 ± 16,70#
VI (n = 9)	73,5 ± 4,88*#	16,8 ± 1,91*#	9110,8 ± 99,38#	278,5 ± 30,27#
VII (n = 10)	53,2 ± 6,73* #	10,6 ± 1,76 *#	9763,4 ± 160,45 #	490,7 ± 20,44

* — $p < 0,05$ при сравнении с нормой; # — $p < 0,05$ при сравнении с контролем (модель фиброза).

Таблица 5

Гистоморфометрическая оценка эффективности экстрактов плодов семейства Вересковые при экспериментальном фиброзе

Группы	F0	F1	F2	F3	F4	p—value ¹	p—value ²
I (n = 10)	100%(10/10)	—	—	—	—	—	0,001
II* (n = 6)	—	16,7% (1/6)	16,7% (1/6)	50,0% (3/6)	16,7% (1/6)	0,001	—
III# (n = 9)	55,5%(5/9)	33,3%(3/9)	11,1%(1/9)	—	—	0,113	0,003
IV* (n = 10)	20%(2/10)	30%(3/10)	20%(2/10)	30%(3/10)	—	0,002	0,118
V# (n = 10)	50%(5/10)	40%(4/10)	10%(1/10)	—	—	0,063	0,003
VI# (n = 9)	56%(5/9)	33%(3/9)	11%(1/9)	—	—	0,113	0,003
VII# (n = 10)	60%(6/10)	20%(2/10)	10%(1/10)	10%(1/10)	—	0,143	0,016

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с нормой; # — $p < 0,05$ при сравнении с контролем (модель фиброза).

В сыворотке крови крыс с контрольной патологией II группы отмечено повышенное содержание АСТ и АЛТ, что свидетельствует о цитолитических процессах. Увеличение показателей ТГ и ОХ свидетельствует о нарушении липидного обмена. Оба феномена типичны для токсического повреждения печени, вызываемого четыреххлористым углеродом. Референс-препарат Силимарин ГЕКСАЛ® (группа VII) обеспечивает снижение АСТ и АЛТ, ТГ, но не ОХ. Как видно из табл.4, все экстракты плодов (группы III-VI) в условиях данного эксперимента подобно референс-препарату препятствуют подъему АЛТ, а также увеличению концентрации ТГ и ОХ в крови крыс. Экстракты клюквы обыкновенной и брусники

обыкновенной (группы III и IV) не снижали достоверно уровень концентрации АСТ в сравнении с группой II в отличие от экстрактов черники обыкновенной и голубики обыкновенной (группы V и VI).

Результаты гистоморфометрического исследования влияния экстрактов исследуемых плодов на формирование фиброза печени при введении CCl_4 описаны в табл.5.

Статистический анализ данных проводился с использованием непараметрических U-критериев Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни, поскольку полученные данные не соответствовали нормальному распределению, а дисперсия не была однородной. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

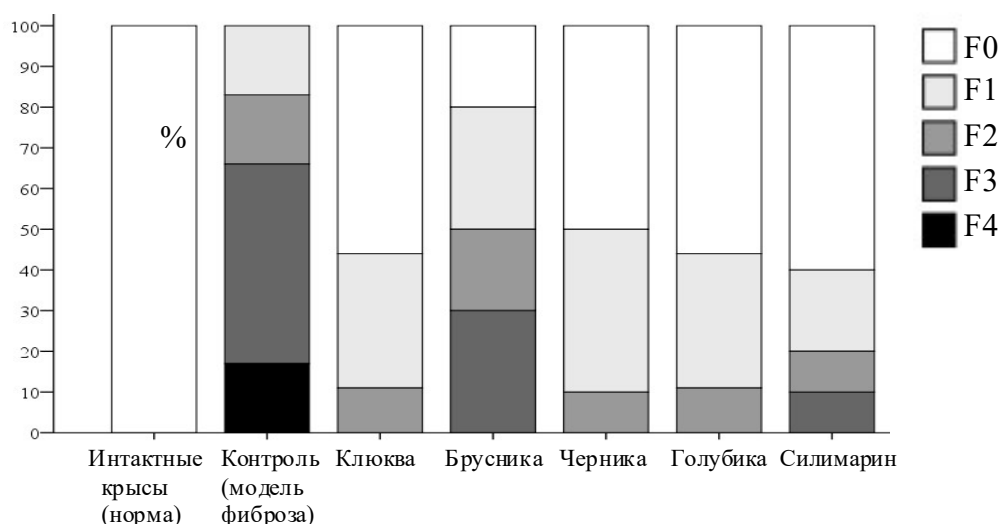


Рис. 1. Гистоморфометрическая оценка воздействия экстрактов плодов семейства Вересковые на фиброз печени крыс

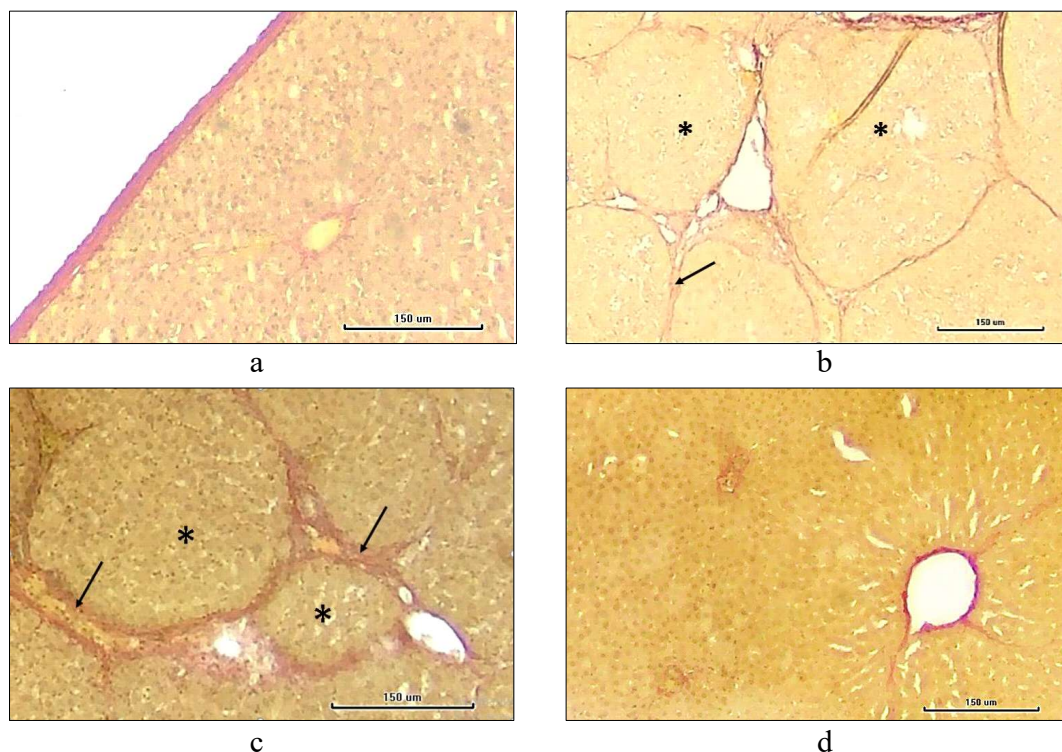


Рис.2. Микрофотографии ткани печени крыс: а — интактная группа, гистологически нормальное строение, нативные волокна коллагена были обнаружены в портальных трактах и печеночных венах, фиброза нет (F0); б, с — контрольная группа, разрастание коллагеновых волокон с образованием фиброзных септ, нарушающих структуру печеночной ткани (стрелка) и образующих ложные дольки (звездочка), в части гистологических срезов — без центральных вен, окруженных тонкопетливой соединительнотканной сетью (F3); д — экстракт клюквы обыкновенной, нативные волокна коллагена были обнаружены в портальных трактах и печеночных венах, фиброза нет (F0), окраска: Ван Гизон, ув. $\times 100$ (а-с); $\times 200$ (д)

Как видно из табл.5 и рис.1, гистологическое строение ткани печени крыс интактной группы в 100% случаев соответствовало норме (F0). В группе II без гистологических признаков фиброза печени не выявлено, в одном случае (16,7%) обнаружен фиброз без образования септ (F1), в остальных случаях определялось разрастание коллагеновых волокон в области портальной вены с образованием фиброзных септ, как единичных, так и множественных, объединяющихся между собой с образованием ложных долек, что характеризуется как значительный фиброз (стадии F2-F4) (рис.2б, 2с). Сходная гистологическая картина наблюдалась в группе IV, получавшей экстракт плодов брусники обыкновенной ($p < 0,05$). В группах III, получавших экстракты клюквы обыкновенной, V — черники обыкновенной, VI — голубики обыкновенной и VII — Силимарин ГЕКСАЛ[®], в 80% случаев образование коллагена обнаружено в минимальном количестве, преимущественно в области портальной вены, с распространением в небольшом количестве в некоторые портальные тракты, в единичных случаях — с образованием коротких фиброзных септ, что соответствует стадиям F0 и F1 по METAVIR и незначительно отличается от группы I ($p > 0,05$). Антифибротические эффекты концентратов полифенолов плодов клюквы обыкновенной, черники обыкновенной, голубики обыкновенной и Силимарина ГЕКСАЛ[®] показали отсутствие статистически значимых отличий между группами ($p > 0,05$).

На рис.2 представлена корреляционная взаимосвязь между биохимическими показателями сыворотки крови и стадией фиброза (METAVIR). В сыво-

ротке крови крыс I группы повышения биохимических маркеров не выявлено. В сыворотке крови крыс II группы обнаружено повышенное содержание АЛТ, АСТ, ТГ и ОХ, маркирующее цитолитическое повреждение печени и нарушения липидного обмена, сопровождающееся повышением степени фиброза.

С повышением уровня биохимических маркеров при гистологическом исследовании отмечалось увеличение разрастания коллагеновых волокон с образованием фиброзных септ, нарушающих структуру печеночной ткани и образующих ложные дольки (рис.2б, 2с). В группе II в 83,3% случаев обнаружены мостовидные фиброзы, связывающие сосудистые структуры, что является отличительным признаком прогрессирующего фиброза (F2-F4). Портальный цирроз формируется вследствие вклинивания в дольки фиброзных септ из расширенных и склерозированных портальных и перипортальных полей, что ведет к соединению центральных вен с портальными сосудами и появлению мелких (монолобулярных) ложных долек разной величины и формы, в части гистологических срезов — без центральных вен, окруженных тонкопетливой соединительнотканной сетью (рис.2с).

Подобная гистологическая картина выраженного фиброза ассоциировалась с более высокими показателями биохимических маркеров (рис.4). В группах III-VI отмечались более низкие значения биохимических маркеров, ассоциирующиеся с отсутствием гистологических признаков фиброза печени (рис.2д, 3f-h), что свидетельствует об антифибротическом и гепатопротекторном действии исследуемых экстрактов плодов семейства Вересковые.

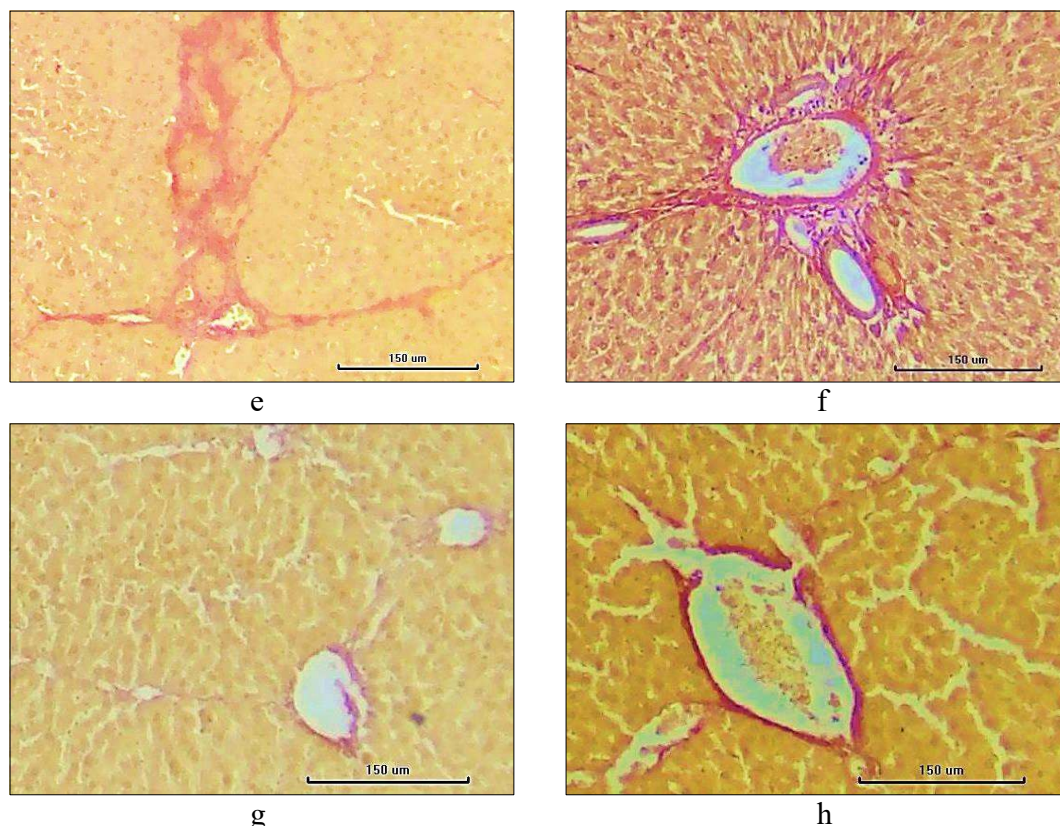


Рис.3. Микрофотографии ткани печени крыс: е — экстракт брусники обыкновенной, разрастание коллагеновых волокон с образованием единичных (F2) и множественных (F3) фиброзных септ. f — экстракт черники обыкновенной, нативное периваскулярное разрастание коллагеновых волокон, периваскулярный фиброз без образования септ (F1). g — экстракт голубики обыкновенной, фиброза нет (F0). h — Силимарин ГЕКСАЛ®, фиброза нет, нативное периваскулярное разрастание коллагеновых волокон (F0); окраска: Ван Гизон. ув. $\times 100$ (e); $\times 200$ (f-h)

Обсуждение

Введение крысам CCl_4 на протяжении 2-х недель в группе II привело к формированию картины повреждения ткани печени, которая сопровождалась снижением массы тела, увеличением массы печени и повышением индекса печени. При этом в сыворотке крови возрастала концентрация АСТ, АЛТ, ТГ и ОХ.

Морфологически это выражалось появлением признаков фиброза в группе II: при окрашивании по Ван Гизону коллагеновые волокна вокруг центральной вены и портальной области демонстрировали выраженную пролиферацию с образованием фиброзных септ, нарушающих структуру печеночной ткани и образующих ложные долики.

В качестве референс-препарата был выбран Силимарин ГЕКСАЛ® гепатопротекторного действия, состоящий из смеси флавонолигандов — силибина, силидианина и силикристина, получаемые из плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum*) [13]. Разные авторы описывают его противовоспалительное и проапоптотическое действие, антиоксидантный эффект, в целом эти свойства гипотетически могут противодействовать возникновению и развитию механизмов повреждения, которые ответственны за развитие фиброза [14,15].

В условиях эксперимента у крыс при воспроизведении патологии действие Силимарина ГЕКСАЛ® проявлялось снижением печеночного индекса, уменьшением, в сравнении с контролем, концентрации АСТ, АЛТ и ТГ, но не в отношении ОХ. Гистологически у животных группы VII в 8 случаях (80%) образование

коллагена было невыраженным, преимущественно в области портальной вены, с распространением в небольшом количестве в некоторые портальные тракты, в единичных случаях — с образованием коротких фиброзных септ, что соответствует стадиям F0 и F1 по METAVIR. У 10% животных выявлен незначительный фиброз с единичными септами (F2), еще у 10% — фиброз с множественными септами без цирроза (F3).

Введение крысам экстракта плодов черники обыкновенной (группа V) на фоне воспроизведенной патологии печени проявлялось снижением печеночного индекса за счет снижения массы печени и отсутствием торможения прироста массы тела в сравнении с контролем. Экстракты других плодов клюквы обыкновенной, брусники обыкновенной и голубики обыкновенной развитие гепатомегалии не предотвращали.

Экстракты черники обыкновенной и голубики обыкновенной в условиях данного эксперимента подобно референс-препарату препятствовали подъему уровня цитолитических ферментов АСТ и АЛТ под действием CCl_4 , а экстракты клюквы обыкновенной и брусники обыкновенной проявляли эффект в отношении только АЛТ. Торможение роста в крови АСТ и АЛТ под влиянием экстрактов плодов мы более всего склонны связывать с ограничением процесса повреждения клеток CCl_4 . Эту способность экстракта черники обыкновенной отмечают и другие исследователи на экспериментальных моделях фиброза печени под действием CCl_4 [16]. Видимо, можно считать, что этот эффект вообще типичен для полифенольных экстрактов.

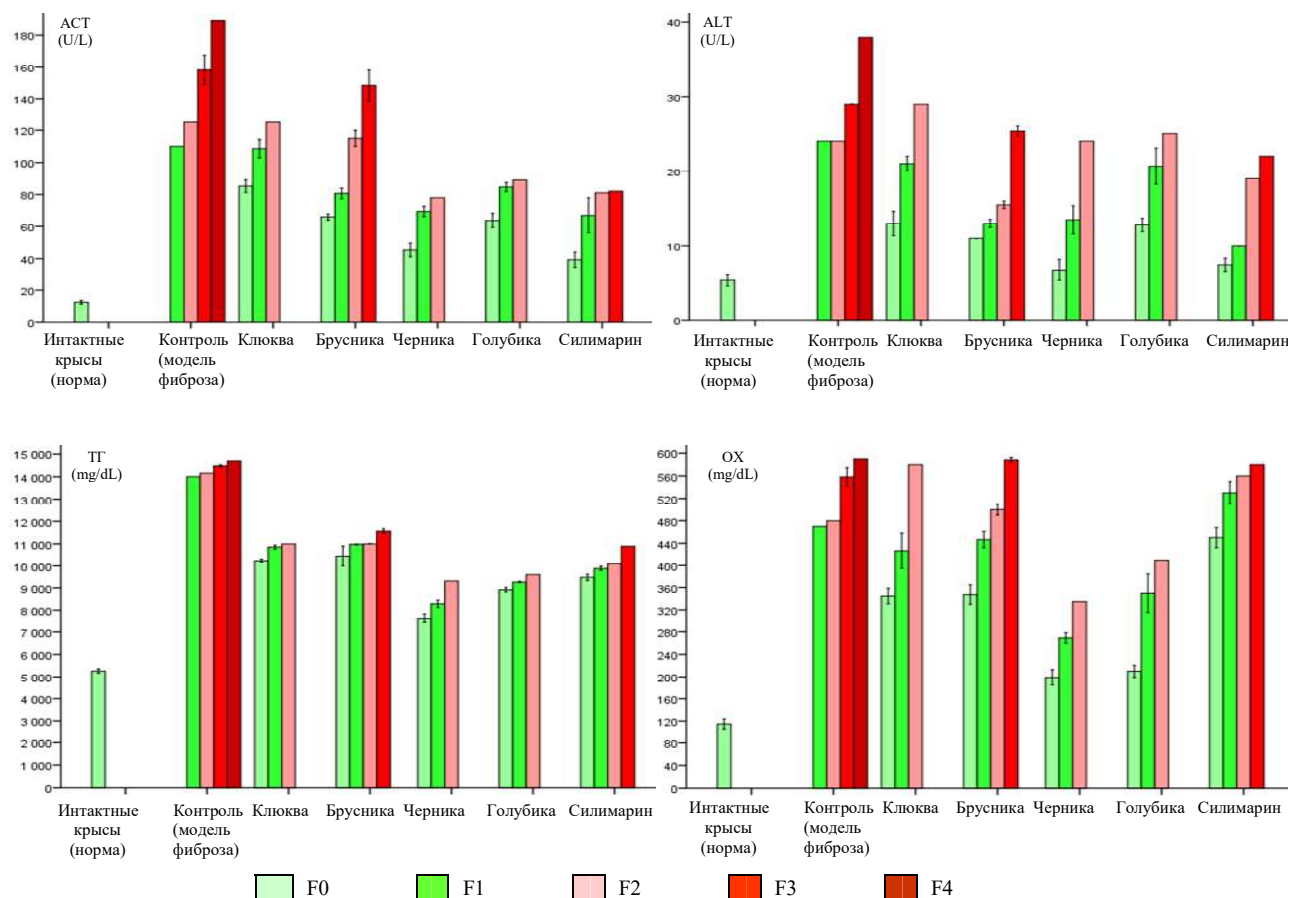


Рис.4. Анализ корреляционной связи между степенью фиброза и биохимическими показателями сыворотки крови как проявление антифибротических и гепатопротекторных свойств экстрактов плодов семейства Вересковые

Положительное действие исследуемых экстрактов на липидный обмен проявлялось снижением по сравнению с контролем концентрации ТГ и ОХ в крови крыс. Тенденция к нормализации показателей липидного обмена также является часто регистрируемым эффектом полифенольных экстрактов черники обыкновенной [17].

Таким образом, действие экстрактов плодов клюквы обыкновенной, брусники обыкновенной, черники обыкновенной и голубики обыкновенной, выражающееся в ограничении цитолитического эффекта, препятствии нарушению липидного обмена, торможении провоспалительного эффекта, снижении уровня оксидативного стресса при интоксикации крыс CCl_4 . Косвенным свидетельством этого можно считать факт большей активности во всех проявлениях экстракта черники обыкновенной, содержание полифенольных соединений в котором превосходит остальные экстракты плодов.

Разница в гистологической степени фиброза между интактной и контрольной группой была статистически значима ($p < 0,05$), что свидетельствует о том, что модель фиброза печени была успешно воспроизведена. Разница в гистологической степени фиброза печени между группой контроля и группами, принимавшими концентраты полифенолов плодов клюквы обыкновенной, черники обыкновенной, голубики обыкновенной была статистически значимой ($p < 0,05$), что свидетельствует об антифибротиче-

ском действии экстрактов данных плодов на печень в условиях экспериментальной патологии.

В данной работе получены доказательства того, что полифенольные экстракты плодов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) (наиболее выражено), голубики обыкновенной (*Vaccinium uliginosum* L.), клюквы обыкновенной (*Vaccinium oxycoccus* L.) и брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea* L.) (в наименьшей степени) могут уменьшать выраженность повреждений печени, вызываемые CCl_4 и в перспективе являться корректорами процесса развития фиброза.

1. Yoon S., Kang G., Eom G.H. HDAC Inhibitors: Therapeutic Potential in Fibrosis-Associated Human Diseases. *Int J Mol Sci.*, 2019, no.20(6), p. E1329. DOI: 10.3390/ijms20061329.
2. Wynn, T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J. Pathol.*, 2008, vol.214, pp.199–210.
3. Wu D.D., Wang D.Y., Li H.M., et al. Hydrogen Sulfide as a Novel Regulatory Factor in Liver Health and Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019 Jan 20;2019:3831713. DOI: 10.1155/2019/3831713
4. Ore A., Akinloye O.A. Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Clinical and Experimental Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (Kaunas)*, 2019, vol.55(2), p.E26. DOI: 10.3390/medicina55020026
5. Lin L., Zhou F., Shen S., et al. Fighting Liver Fibrosis with Naturally Occurring Antioxidants. *Planta Med.*, 2018, vol.84(18), pp.1318–1333.
6. Kockerling D., Nathwani R., Forlano R., et al. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J Gastroenterol.*, 2019, vol.25(8), pp.888–908.

7. Ebrahimi H., Naderian M., Sohrabpour A.A. New Concepts on Reversibility and Targeting of Liver Fibrosis; A Review Article. *Middle East J Dig Dis.*, 2018, vol.10(3), pp.133-148.
8. Li S., Tan H.Y., Wang N., et al. The Potential and Action Mechanism of Polyphenols in the Treatment of Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev.*, 2018, vol.2018, pp.18394818. DOI: 10.1155/2018/8394818
9. Sun J., Wu Y., Long C., et al. Anthocyanins isolated from blueberry ameliorates CCl₄ induced liver fibrosis by modulation of oxidative stress, inflammation and stellate cell activation in mice. *Food Chem Toxicol.*, 2018, vol.120, pp.491-499.
10. Barthold S.W., Bayne K.A., Davis M.A. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington: National Academy Press; 2011., Applied Research Ethics National Association (ARENA) and Office of Laboratory Animal Welfare (OLAW) Bethesda: National government publication; 2002. Institutional animal care and use committee guidebook.
11. Constandinou C., Henderson N., Iredale J. P. Modeling liver fibrosis in rodents. *Methods in Molecular Medicine*, 2005; vol.117, pp.237–250.
12. Yang Q., Xie R.J., Geng X.X. Effect of Danshao Huaxian capsule on expression of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in fibrotic liver of rats. *World J Gastroenterol*, 2005, vol.11, pp.4953-4956.
13. Kim N.C., Graf T.N., Sparacino C.M., et al. Complete isolation and characterization of silybins and isosilybins from milk thistle (*Silybum marianum*). *Org Biomol Chem.*, 2003, vol.1(10), pp.1684-9.
14. Loguercio C., Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. *World J. Gastroenterol.*, 2011, vol.17, pp.2288–2301. Sokar S.S., El-Sayad M.E., Ghoneim M.E., et al. Combination of Sitagliptin and Silymarin ameliorates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Biomed Pharmacother.*, 2017, vol.89, pp.98-107.
15. Kheiripour N., Karimi J., Khodadadi I., et al. Hepatoprotective Effects of Silymarin on Liver Injury via Irisin Upregulation and Oxidative Stress Reduction in Rats with Type 2 Diabetes. *Iran J Med Sci.*, 2019, vol.44(2), pp.108-117.
16. Cásedas G., Les F., Gómez-Serranillos M.P., et al. Anthocyanin profile, antioxidant activity and enzyme inhibiting properties of blueberry and cranberry juices: a comparative study. *Food Funct.*, 2017, vol.8(11), pp.4187-4193.

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ М- И Н-ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.В.Сташина*, А.А.Байрамов***, В.В.Глущенко**, П.Д.Шабанов***

LONG-TERM EFFECTS OF PRENATAL USE OF M- AND N-CHOLINERGIC DRUGS

E.V.Stashina*, A.A.Bayramov***, V.V.Glushchenko**, P.D.Shabanov***

* Институт экспериментальной медицины РАН, Санкт-Петербург, lena-stashina@mail.ru

** Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, vitaglu@mail.ru

Установлено, что пренатальное введение беременным самкам ганглерона и метамизила как экзогенных лигандов Н- и М-холинорецепторов мозговых структур приводит к отдаленным последствиям в деятельности ЦНС у половозрелых самцов: нарушаются такие высшие интегративные функции головного мозга крыс, как обучение и память в экспериментальной модели условного рефлекса активного избегания. Пренатальное введение ганглерона беременным самкам крыс на 9–11 и 12–14 дни гестации нарушало способности как к приобретению, так и к воспроизведению условного рефлекса активного избегания у половозрелых самцов из потомства этих самок. В аналогичной ситуации метамизил оказывал негативный эффект только на процесс воспроизведения условного рефлекса активного избегания. Таким образом, долговременный негативный эффект холинотропных соединений на процессы обучаемости и памяти у половозрелого потомства может реализоваться посредством как М-, так и Н-холинергических механизмов развивающегося мозга.

Ключевые слова: пренатальное воздействие, М- и Н-холиноблокаторы, потомства крыс, условный рефлекс активного избегания (УРАИ), отдаленные эффекты

Для цитирования: Сташина Е.В., Байрамов А.А., Глущенко В.В., Шабанов П.Д. Долговременные эффекты пренатального применения М- и Н-холинергических соединений // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.90-93. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).90-93](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).90-93)

It was found that embryonic exposure to Gangleron and Metamizil as exogenous ligands H- and M-cholinergic receptors leads to long-term effects in the activities of central nervous system in adult young rats. It decreases learning ability in young adult rats. Cognitive functions were studied in active avoidance test. The results obtained suggest that prenatal administration of Gangleron to pregnant rats on 9-11 and 12-14 days of gestation violated the ability to acquire and reproduce active avoidance reflex in adult offspring. In the similar situation, Metamizil has a negative effect only on ability to reproduce active avoidance reflex. Thus, the long-term negative effect of cholinotropic compounds on learning and memory abilities in young adult rats can be realized through both M- and N-cholinergic mechanisms of the developing brain.

Keywords: prenatal exposure, cholinolytics, rats' progeny, conditioned reflex of active avoidance, long-term effects

For citation: Stashina E.V., Bayramov A.A., Glushchenko V.V., Shabanov P.D. Long-term effects of prenatal use of M- and N-cholinergic drugs // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.90-93. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).90-93](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).90-93)

Введение

В настоящее время важность пренатального периода в развитии ребенка не вызывает сомнений. Влияние многих факторов внешней среды может привести к нарушению нормального течения эмбриогенеза, а именно нарушению дифференцировки нейронов, формирования связей между нейронами и созревания нейромедиаторных систем [1-4]. Головной мозг плода в критические периоды своего развития проявляет высокую чувствительность к воздействию экологических токсикантов и препаратов с холинотропными свойствами (никотина, хлорорганических соединений, барбитуратов и др.) [5-8].

Мускариновые и никотиновые холинорецепторы (М- и Н-холинорецепторы) широко представлены в структурах мозга, связанных с процессами обучения, памяти [4,9]. Холинотропные вещества (лекарственные препараты, никотин, наркотики), связываясь М- и Н-холинорецепторами нейронов

мозга в эмбриональном периоде, приводят к формированию в этих клетках стойких изменений, сохраняющихся и после рождения [4,10-12]. Учение И.П.Павлова об условных рефлексах имеет фундаментальное значение и актуально для изучения связи мозг-поведение. Согласно определению, условные рефлексы формируются на базе безусловных рефлексов при участии высших отделов мозга. Способность к формированию новых рефлекторных связей является базовым свойством ЦНС высших позвоночных животных.

В связи с изложенным, целью настоящей работы явилось сравнительное исследование отдаленных эффектов пренатального воздействия центральных блокаторов М- и Н-холинорецепторов на деятельность ЦНС в процессе активного обучения у половозрелых самцов крыс в тесте условного рефлекса активного избегания (УРАИ) как общепринятой экспериментальной модели приобретенной памяти.

Методы исследования

В работе было использовано потомство от 42 первородящих самок крыс линии Вистар. Все животные содержались в виварии в одинаковом положении в условиях 24-часового светового режима (12 ч день : 12 ч ночь), при свободном доступе к воде и стандартному корму (гранулированный комбикорм). Эксперименты проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Введение холинотропных препаратов беременным самкам ($n = 42$) осуществляли трехкратно на 9-11, 12-14 и 17-19 дни гестации, что условно соответствует триместрам беременности. Метамизил и ганглерон растворяли в 0,9% растворе NaCl и вводили внутримышечно дозах 2,0 мг/кг и 10,0 мг/кг соответственно. Контрольным крысам вводили эквивалентное количество растворителя. Самцам, подвергшихся пренатальному введению М- и Н-холиноблокаторов, по достижению ими 3,5-4-месячного половозрелого возраста выполняли тесты на УРАИ.

Для выполнения поведенческих тестов полученное потомство самцов случайным образом разделяли на интактный контроль и на шесть опытных групп: группы Г-10, Г-13 и Г-18 — для ганглерона и группы М-10, М-13 и М-18 — для Метамизила соответственно.

Условный рефлекс у крыс вырабатывали в челночной камере (Ugo Basile, Италия) [13]. При этом каждый отсек становился то стартовым, то целевым и наоборот. При обучении крысу помещали в лабиринт на 5 мин для адаптации к обстановке. Условным стимулом служило включение света на 10 сек. в одном из отсеков, безопасном для животного. Если крыса в течение этого времени не перебежала в безопасную часть установки, то на электродный пол остальных отсеков подавали электрический ток (50 Гц, 10 мсек), побуждавший ее перебежать в освещенный отсек. Пороговые значения тока (2-4 мА) определяли по вокализации. В освещенном отсеке крыса находилась в течение 30 сек.

Обучение проводили в режиме постоянного подкрепления. Ежедневно животным предъявляли 20 сочетаний условного (свет) и безусловного (ток) сигналов. Выполнение реакции считалось правильным, если животное перебежало в безопасный отсек до включения тока. Обучение проводили в течение 5 дней. Тестирование сохранения выработанного УРАИ осуществляли спустя 5 дней. Крысу помещали в установку и предъявляли такое же количество условных сигналов, но без подкрепления током.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием дисперсионного анализа ANOVA с помощью пакета программ ORIGIN 7,0.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе динамики формирования УРАИ было установлено, что введение метамизила в пренатальном периоде у группы М-10 вызывало достоверное увеличение количества правильно выполняемых реакций на условный сигнал на 2-й и 3-й дни обучения по сравнению с контрольной группой (рис.1,

$p < 0,05$). На 4-й и 5-й дни эксперимента количество правильных ответов на условный сигнал у этой группы крыс достоверно не отличалось от таких же показателей контрольных крыс. У крыс М-13 динамика выработки УРАИ также существенно не отличалась от таковой у контрольной группы крыс, тогда как у самцов группы М-18, начиная с 4-го дня обучения, наблюдалось снижение количества правильных ответов по сравнению с контролем и группами М-10-13 (рис.1).

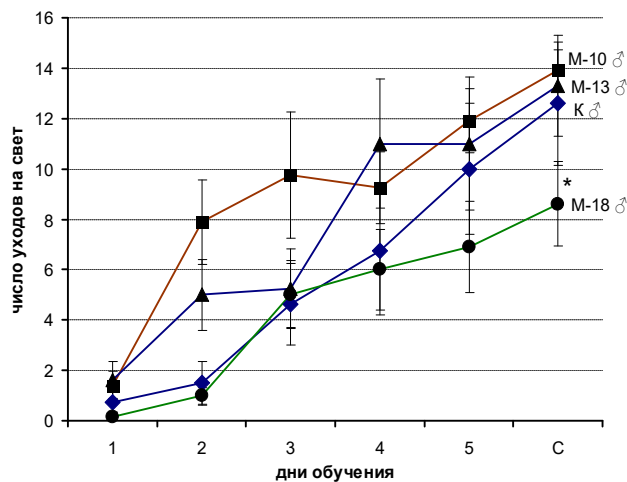


Рис.1. Динамика выработки условного рефлекса активного избегания, у потомств крыс, подвергнутых пренатальному воздействию метамизила в различные сроки гестации. По оси X — дни обучения, по оси Y — количество правильных переходов, С — сохранение приобретенного опыта через 5 дней. М-10, М-13, М-18 — группы с воздействием метамизила в 9-11, 12-14 и 17-19 сутки гестации соответственно; * — достоверное отличие от контрольной группы, $p < 0,05$

Результаты сохранности выработанного навыка активного избегания у крыс показали достоверно низкий уровень воспроизведения УРАИ в группах с введением ганглерона (Г-10 и Г-13) и в группе с введением метамизила (М-18) по сравнению с контролем (рис.2, $p < 0,05$). Среди тестируемых опытных групп, только у животных группы Г-10 наблюдалась достоверно отрицательная динамика сохранения УРАИ по сравнению с 5-м днем тестирования.

Анализ результатов настоящей работы показывает, что блокада М- или Н-холинорецепторов в «критические сроки» гестации оказывает выраженное и разнонаправленное воздействие на процессы обучения и памяти крыс при формировании и воспроизведении у них УРАИ.

Совершенно иная картина наблюдалась при формировании УРАИ у самцов крыс, матери которых подверглись пренатальному воздействию ганглерона (рис.2). Так, у группы Г-18 с 4-го по 5-й день обучения число правильных побегов на условный сигнал было достоверно выше по сравнению с параметрами контрольной группы. У группы Г-13 начиная с 4-го дня обучения наблюдался достоверно более низкий уровень воспроизведения УРАИ по сравнению с контролем (рис.2, $p < 0,05$). В группе Г-10 количество правильных ответов практически не отличалась от значений контрольной группы.

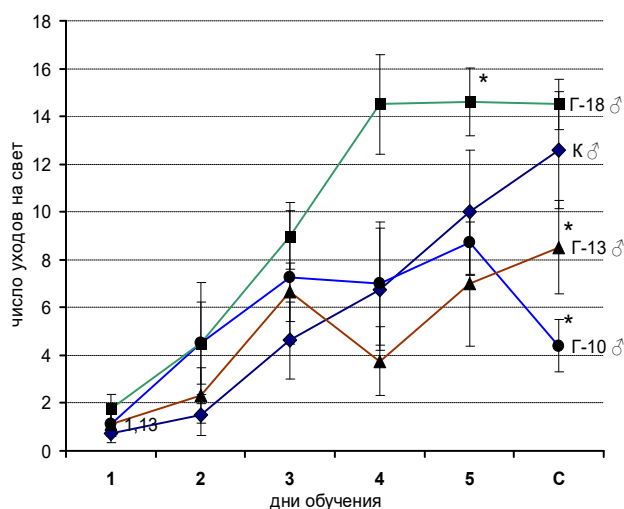


Рис.2. Динамика выработки условного рефлекса активного избегания, у потомств крыс, подвижных пренатальному воздействию Ганглера в различные сроки гестации. По оси X — дни обучения, по Y — количество правильных переходов, С — сохранение приобретенного опыта через 5 дней. Г-10, Г-13, Г-18 — группы с воздействием ганглера на 9-11, 12-14 и 17-19 сутки гестации соответственно; * — достоверное отличие от контрольной группы, $p < 0.05$

Далее мы изучили влияние холинотропных препаратов на долговременную память потомств самцов, протестировав на сохранность во времени выработанного УРАИ через 5 дней после последнего сеанса обучения.

Прежде всего, следует отметить, что воздействие ганглера в ранние сроки гестации оказывает наиболее негативное влияние на способность к обучению и последующему воспроизведению полученной информации у взрослых крыс. Блокада Н-холинорецепторов на 12-14 дни гестации полностью нарушает способность взрослых крыс группы Г-13 к приобретению и сохранению навыка активного избегания. У групп с метамизилом таким критическим периодом являются поздние сроки гестации, когда есть высокая вероятность нарушения сохранности приобретенных навыков.

Вместе с тем, пренатальное введение М-холинорецепторов в ранние сроки, а Н-холинорецепторов — в поздние сроки гестации (группы М-10 и Г-18 соответственно), способствовало улучшению выработки и сохранению УРАИ при последующем тестировании у взрослых крыс.

Результаты наших предыдущих исследований свидетельствуют, что модуляция активности как М-холинорецептивной, так и Н-холинорецептивной системы развивающегося мозга плода может вызывать долговременные изменения в нейромедиаторной активности в структурах мозга, в частности, участвующих в регуляции поведенческих функций организма [14-16]. Механизмы пренатального воздействия различных химических факторов с холинотропными свойствами также могут быть опосредованы как М-холинорецептивной, так и Н-холинорецептивными механизмами [5,6,17,18]. Доказано, что эмбриональная экспозиция к никотину, эндогенному лиганду Н-холинорецепторов, нарушает процессы пролиферации и дифференциации нервных кле-

ток мозга и вызывает отдаленные дефициты в синаптической функции и поведенческой деятельности взрослых особей [4,8,10].

Таким образом, пренатальные негативные эффекты метамизила и ганглера, введенных матерям в различные периоды гестации, могут быть следствием как стойких изменений нейромедиаторной активности, так и изменением чувствительности М- или Н-холинорецепторов в структурах головного мозга, что приводит к нарушениям процессов обучения и памяти.

Выводы

1. Введение Н-холинорецепторов ганглера в дозе 10,0 мг/кг самкам крыс во I и II триместрах беременности снижает способность к приобретению и воспроизведению рефлекса активного избегания у взрослого потомства мужского пола.

2. Введение М-холинорецепторов метамизила в дозе 2,0 мг/кг беременным самкам в поздние сроки гестации (17–19 дни) нарушает процесс сохранения приобретенного рефлекса активного избегания у взрослого потомства мужского пола.

3. Введение самкам крыс метамизила в I триместре и ганглера в III триместре беременности увеличивало способность к выработке рефлекса активного избегания и сохранению приобретенного опыта у половозрелого потомства мужского пола.

1. Байрамов А.А., Новикова Е.Н., Прошин С.Н. Влияние пренатального стресса на половое поведение // Медико-биол. и социально-психол. проблемы безопасности чрезвычайных ситуаций. 2008. №2. С.53-61
2. Торкунова О.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Холинергическая модуляция и нейробиологические аспекты врожденного поведения крыс при действии низкочастотных акустических колебаний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2015. Т.13, №1. С.32-40.
3. Beer A., Slotkin T.A., Seidler F.J. et al. Nicotine Therapy in Adulthood Reverses the Synaptic and Behavioral Deficits Elicited by Prenatal Exposure to Phenobarbital // Neuropsychopharmacology. 2005. Vol.30. P.156-165.
4. Levin E.D., Simon B.B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals // Psychopharmacology. 1998. Vol.138. P.217-230.
5. Байрамов А.А., Сапронов Н.С. Влияние М- и Н-холинорецепторов на пренатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. 2007. Т.7, №4. С.52-58.
6. Байрамов А.А., Прошин С.Н., Гаврилов Н.А. и др. Нейрохимические эффекты пренатального введения холинергических средств на постнатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. 2010. Т.10, №1. С.31-40.
7. Azmitia E.C. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis // Brain Res Bull. 2001. Vol.56. P.413-424.
8. Slotkin T.A., Tate C.A., Cousins M.M., Seidler F.J. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure // Dev. Brain Res. 2002. Vol.133. P.163-173.
9. Dunnett S.B. Comparative effects of cholinergic drugs and lesions of nucleus basalis or fimbria-fornix on delayed matching in rats // Psychopharmacology. 1985. Vol.87, №3. P.357-363.
10. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxins: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004. Vol.198. P.132-151.

11. Slotkin T.A. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? // *J. Pharm. Exp. Therapy*. 1998. Vol.285. P.931-945.
12. Slotkin T.A. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? // *Neurotoxicol Teratol*. 2008. Vol.30, №1. P.1-19.
13. Буреш Л., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 399 с.
14. Байрамов А.А. Холинергические механизмы в нервной и эндокринной регуляции половой функции // *Психонейро-эндокринология* / под ред. П.Д.Шабанова и Н.С.Сапронова. СПб.: Информ-Навигатор. 2010. С.305-360.
15. Bairamov A.A., G.Yu.Yukina, A.Yu.Babenko et al. Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System // *Sexual Dysfunctions. Special Issues*. EU, Croatia: InTech, 2011. 250 p.
16. Bairamov.A.A., Poletaeva A.O., Proshin S. N. et al. Sexual Function in Adult Male Rats after Prenatal Modulation of the Cholinergic System // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2009. Vol.39, №5. P.463-470.
17. Байрамов А.А., Поletaева А.О., Юкина Г.Ю., Богданова Л.А. Отдаленные нейрхимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // *Российский биомед. журнал*. 2008. Т.9. С.90-100.
18. Сапронов Н.С., Байрамов А.А. Холинергические механизмы регуляции мужской половой функции. СПб.: Арт-Экспресс, 2013. 272 с.
7. Azmitia E.C. Modern views on an ancient chemical: serotonin effects on cell proliferation, maturation, and apoptosis. *Brain Res Bull.*, 2001, vol. 56, pp. 413-424.
8. Slotkin T.A., Tate C.A., Cousins M.M., Seidler F.J. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure. *Dev. Brain Res.*, 2002, vol.133, pp.163-173.
9. Dunnett S.B. Comparative effects of cholinergic drugs and lesions of nucleus basalis or fimbria-fornix on delayed matching in rats. *Psychopharmacology*, 1985, vol.87, no.3, pp.357-363.
10. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2004, vol.198, pp.132-151.
11. Slotkin T.A. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J. Pharm. Exp. Therapy*, 1998, vol.285, pp. 931-945.
12. Slotkin T.A. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol.*, 2008, vol. 30, no.1, pp.1-19.
13. Bures J., Buresova O., Huston J. *Techniques and Basic Experiments for the Study of Brain and Behavior*. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1976. (Rus. edition: Buresh L., Bureshova O., Kh'yuston Dzh. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya*. Moscow, Mir Publ., 1991, 399 p.).
14. Bayramov A.A. Kholinergicheskie mekhanizmy v nervnoy i endokrinnoy regulatsii polovoy funktsii [Cholinergic mechanisms in nervous and endocrine regulation of sexual function]. In: *Psikhoneyroendokrinologiya*. Saint Petersburg, 2010, Inform-Navigator Publ., pp.305-360.
15. Bairamov A.A., Yukina G.Yu., Babenko A.Yu. et al. Development of Male Sexual Function after Prenatal Modulation of Cholinergic System, pp.93-117. In: *Sexual Dysfunctions — Special Issues*. — EU, Croatia, InTech Publ., 2011, 250 p.
16. Bairamov.A.A., Poletaeva A.O., Proshin S. N. et al. Sexual Function in Adult Male Rats after Prenatal Modulation of the Cholinergic System. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2009, vol. 39, no.5, pp. 463-470.
17. Bayramov A.A., Poletaeva A.O., Yukina G.Yu. et al. Otdalennye neyrokhimicheskie efekty prenatal'nogo vozdeystviya selektivnykh M- i N-kholinolitikov [Long-term neurochemical effects of prenatal exposure to selective M- and H-anticholinergics]. *Russian Biomed. Journal*, 2008, vol.9, pp.90-100.
18. Sapronov N.S., Bayramov A.A. Kholinergicheskie mekhanizmy regulatsii muzhskoy polovoy funktsii [Cholinergic mechanisms of regulation of male sexual function]. Saint Petersburg, Art-Ekspress Publ., 2013, 272 p.

References

1. Bayramov A.A., Novikova E.N., Proshin S.N. Vliyanie prenatal'nogo stressa na polovoe povedenie [Influence of prenatal stress on sexual behaviour]. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*, 2008, no. 2, pp.53-61..
2. Torkunova O.V., Bayramov A.A., Shabanov P.D. Kholinergicheskaya modulyatsiya i neyrokhimicheskie aspekty vrozhdennogo povedeniya krysa pri deystvii nizkochastotnykh akusticheskikh kolebaniy [Cholinergic modulation and neurochemical aspects of innate behavior of rats under the action of low-frequency acoustic vibrations]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*, 2015, vol.13, no.1, pp.32-40.
3. Beer A., Slotkin T.A., Seidler F.J. Nicotine Therapy in Adulthood Reverses the Synaptic and Behavioral Deficits Elicited by Prenatal Exposure to Phenobarbital. *Neuropsychopharmacology*, 2005, vol. 30, pp.156-165.
4. Levin E.D., Simon B.B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology*, 1998, vol.138, pp. 217-230.
5. Bayramov A.A. Sapronov N.S. Vliyanie M- i N-kholinolitikov na prenatal'noe razvitie monoaminergicheskoy sistemy golovnogogo mozga [Influence of M- and H-anticholinergics on prenatal development of the monoaminergic system of the brain]. *Medical Academic Journal*, 2007, vol.7, no. 4, pp.52-58.
6. Bayramov A.A., Proshin S.N., Gavrilov N.A. et al. Neyrokhimicheskie efekty prenatal'nogo vvedeniya

ПЕРСПЕКТИВА ИНТЕГРАТИВНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ФАРМАКОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ ИММУНОФАРМАКОЛОГИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

К.С.Хруцкий, В.Ю.Староверова

PERSPECTIVE OF INTEGRATIVE (PHYSIOLOGICAL) STUDIES IN PHARMACOLOGY ON THE EXAMPLE OF IMMUNOPHARMACOLOGY OF ATOPIC DERMATITIS

K.S.Khroutski, V.Yu.Staroverova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Konstantin.Khrutsky@novsu.ru

Проблема атопического дерматита приобретает все большее значение в современной медицине. В работе изучаются вопросы обнаружения новых фармакологических подходов к терапии атопического дерматита как формы тяжелого заболевания с хроническим течением и нередко высокой резистентностью к проводимому лечению. Первостепенной задачей авторы выделяют современное изучение интегративного взаимодействия системных регуляторов гомеостаза: иммунной, нервной и эндокринной систем — их иммунонейроэндокринной целостной регуляции функций для поддержания динамического гомеостаза организма. Подобное рассмотрение соотносится с вопросами современной фармакотерапии атопического дерматита и реализуется в конечной цели обнаружения перспективных этиотропных подходов к лечению данного заболевания.

Ключевые слова: интегративный подход, иммунофармакология, лечение атопического дерматита, физиологический иммунитет и аутоантитела, иммунонейроэндокринная целостная регуляция гомеостаза, иммунитет

Для цитирования: Хруцкий К.С., Староверова В.Ю. Перспектива интегративных физиологических исследований в фармакологии на примере иммунофармакологии атопического дерматита // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.94-98. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).94-98](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).94-98)

In the search for new pharmacological approaches to the therapy of atopic dermatitis (AtD), the authors emphasize the primary task of the present-day research activities. It is vital to study the integrative interaction of systemic homeostasis regulators such as immune, nervous and endocrine systems and how they maintain the homeostasis of the organism with the help of immunoneuroendocrine integral regulation of functions. Such consideration correlates with the issues of modern pharmacotherapy of AtD, which goal is to open promising approaches to the treatment of this disease.

Keywords: integrative approach, immunopharmacology, treatment of atopic dermatitis, physiological immunity and autoantibodies, immunoneuroendocrine integral homeostasis regulation, immunculus

For citation: Khroutski K.S., Staroverova V.Yu. Perspective of integrative (physiological) studies in pharmacology on the example of immunopharmacology of atopic dermatitis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.94-98. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).94-98](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).94-98)

Введение

Атопический дерматит (АтДт) — хроническое мультифакторное и полиэтиологическое, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Проблема атопического дерматита приобретает все большее значение в современной медицине. В структуре аллергических болезней у детей АтДт занимает одно из ведущих мест по своей распространенности.

Аллергическая природа АтДт реализуется через конкретные иммунопатологические механизмы, возникновение которых, в свою очередь, связано с нарушениями динамического гомеостаза организма человека, его органов и систем. В истории иммунологии состоялись две принципиально различные теории иммунитета: фагоцитарная, которую сформулировал в 1887 г. И.И.Мечников; и гуморальная, которую выдвинул в 1901 г. П.Эрлих. Длительное время эти две

концепции противопоставлялись друг другу. Дальнейшее развитие иммунологии показало, что гуморальные и клеточные реакции иммунитета осуществляются в тесном взаимодействии. Однако только во второй половине XX в. пришло понимание интегративной сущности иммунной системы (ИммС) — в триединстве с физиологической регуляторной активностью двух других систем целостной регуляции динамического гомеостаза и онтогенетического благополучия организма: нервной системы (НС) и эндокринной системы (ЭС). В 1968 г. французский иммунолог русского происхождения П.Н.Грабар опроверг укоренившееся в иммунологии представление, что «антигенными качествами могут обладать лишь субстанции чужеродного (экзогенного) происхождения» [1]. Он указал на «многочисленные данные о существовании аутоантител» и представил свою гипотезу, утверждающую, что «антитела, которые могут появиться против экзогенных веществ, являются лишь частным случаем более общего физиологического механизма синтеза глобулинов, которые <...> приня-

то называть аутоантителами»; и что «нельзя полностью исключать <...> патогенную роль некоторых аутоантител, если они могут вызывать цитотоксические явления» [1].

В наше время в российской и мировой науке уже сложилось концептуальное понимание существования «триединой» регуляторной «метасистемы» (см., напр., [2]); где существенными элементами в целостной организации утверждаются нейроэндокринный и иммунный контуры регуляции; при этом различные механизмы регуляции (нервный, эндокринный, иммунный) имеют целостные основания и оказывают взаимное регулирующее влияние, обеспечивающее эффективное поддержание динамического гомеостаза организма и нормальное функционирование его систем и органов с подавлением и/или недопущением возникновения этиотропного агента для определенного заболевания. Одновременно значительный прогресс наблюдается и со стороны традиционных (в терапии АтДт) методов и средств профилактического, симптоматического и патогенетического воздействия на патогенные механизмы данного (уже развившего, хронического) заболевания. Этиотропный и все другие существующие фармакотерапевтические подходы требуют своего дальнейшего и сбалансированного развития. В данном исследовании авторы в первую очередь нацеливаются на изыскание перспектив обнаружения этиотропных средств в терапии АтДт.

Основные положения

Этиопатогенетические основания к формированию хронического патологического течения АтДт характеризует индивидуальный комплекс генетических и приобретенных дефектов. Существенно, что патологический процесс распространяется на все составляющие защитного барьера кожи, что приводит к нарушению гидрофильности кожи и снижению синтеза липидов наряду с ингибцией выработки антимикробных пептидов кератиноцитами; более того — к формированию неадекватного иммунного ответа на аллергены и патогены с активацией Th2-лимфоцитов и повышением продукции иммуноглобулина (Ig) класса E [3].

Подобные изменения отражают нарушение исходного (здорового) состояния микробиома кожи — естественного, стройного и эффективного взаимодействия между микробиотой и резидентными клетками, включая кератиноциты, дендритные клетки (клетки Лангерганса) и CD4+ Т-клетки, что в целом и обеспечивает надежное поддержание дермогемеостаза. В результате при АтДт в коже пациентов обнаруживается значительно большее количество антигенпрезентирующих дендритных клеток (в отличие от нормальных показателей), что отражает течение иммунновоспалительного процесса [3]. В клинических рекомендациях «Атопический дерматит» [4] дополнительно к отмеченным выше ведущим звеньям патогенеза АтДт указывается на значение «переключения с Th2- на Th1-иммунный ответ», особенно для процессов хронизации заболевания; и «участия сигнальной системы JAK/STAT, в том числе Янус-киназы 1 (JAK-

1)»; а также значения «ключевых цитокинов, вовлеченных в патофизиологические механизмы атопического дерматита», наравне с аллергизацией к «энтеротоксинам золотистого стафилококка» или к клещам домашней пыли и плесневым грибам и др. [4].

1. Современные достижения патогенетической фармакотерапии АтДт

Примером выдающихся современных достижений в плане создания фармакологических средств для эффективной противовоспалительной терапии обострений АтДт выступают препараты топических глюкокортикостероидов (ТГКС) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), например Такролимус. В целом фармакодинамические механизмы действия Такролимуса отражают собой глубокий уровень проникновения современного научного фармакологического знания в существо патологических процессов при АтДт: «Такролимус связывается с цитозольным белком (FKBP12), отвечающим за внутриклеточную кумуляцию препарата. Комплекс FKBP12-такролимус, специфически и конкурентно взаимодействуя с кальциневрином, ингибирует его, что приводит к кальцийзависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции и предотвращению транскрипции дискретной группы лимфокиновых генов. Подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, которые в основном отвечают за отторжение трансплантата, снижает активацию Т-клеток, зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток, а также формирование лимфокинов (таких как интерлейкины-2 и 3 и гамма-интерферон), экспрессию рецептора интерлейкина-2» [5].

В свою очередь, успешное применение глюкокортикостероидов как патогенетического фармакологического средства осуществляется на протяжении уже более 50 лет. Тем не менее, постоянно идет разработка и внедрение новых более эффективных топических глюкокортикостероидов (ТГКС) с совершенствованием их фармакодинамических эффектов и реализацией более результативных клинических методов применения ТГКС, неуклонно приближаясь к созданию «идеального глюкокортикоида» [6].

Сохраняется актуальным для патогенетической терапии, значение и других фармакологических патогенетических подходов, направленных в первую очередь на сохранение (восстановление) естественного нормального микробиома кожи ребенка. Напротив, дисбиоз вызывает нарушения гомеостаза кожи и обуславливает развитие патологического процесса, причем не только из-за воздействия доминирующего патогена, но также из-за потери симбиотических взаимодействий нормальной микробиоты [7]. В этой связи при различных фенотипических типах АтДт получили применение *эмоленты* (косметические продукты, сочетающие в себе эффективные смягчающие, увлажняющие, регенерирующие и антиоксидантные компоненты). Согласно рекомендациям Союза педиатров России, использование эмолентов признается базисной терапией у детей с АтДт [4]. Более того, в соответствии с Европейским консенсусом по АтДт в 2018 г. был введен термин «*эмоленты плюс*»: это не-

медикаментозные препараты для наружного лечения больных АтД, которые содержат сапонины, флавоноиды и рибофлавины из экстрактов ростков овса или бактериальные лизаты *Aquaphilus dolomiae* или *Vitreoscilla filiformis* [7, с.307]. В работах других авторов также делается вывод, что в условиях кожного дисбиоза у пациентов с АтДт, характеризуемым преобладанием в коже *S. aureus*, экстракт *A. dolomiae* может компенсировать дефицит противовоспалительных комменсалов и помочь снизить тяжесть заболевания [3, с.99].

2. Новые основания и возможности физиологической иммунологии

Множество обнаруженных наукой частных механизмов в патогенезе АтДт (например, наследственно обусловленный дефицит гидрофильного белка эпидермиса — *филаггрина*) является, несомненно, важным приобретением медицинского знания, приближающим к более глубокому и полному пониманию происхождения и сути патологических процессов при АтДт, следовательно, и к возможностям более эффективной терапии. Однако в конечном итоге путь медицинского познания ведет нас к этиотропной терапии (т.е. к полному излечению пациента). К тому же на сегодня востребованными являются новые основания и возможности научного поиска и достижения необходимых результатов. Таковыми, несомненно, представляются нам достигнутые успехи и приобретаемые возможности в русле современного, принципиально инновационного подхода к знаниям об иммунной системе, целостно функционирующей в организме человека — так называемой *физиологической иммунологии*.

В своем «Введении в физиологическую иммунологию» А.Б.Полетаев подчеркивает, что иммунология исторически сформировалась как прикладное направление микробиологии. Неудивительно поэтому, что главной задачей иммунологии на долгие годы стало объяснение центрального вопроса, «каким образом макроорганизм защищается от микробов-аггессоров» [8]. Напротив, Полетаев рассматривает иммунологию как одно из направлений общей физиологической науки. Для этого ученый предлагает задуматься над вопросом, каким бы состоялось развитие иммунологии, «...если бы у истоков представлений о роли и месте иммунной системы в организме стояли бы не Л.Пастер и П.Эрлих, а, к примеру, И.М.Сеченов и И.П.Павлов?» [8].

В целом можно отметить, что в подобном развороте способа медицинского мышления и деятельности (от 'адаптивного реагирования' — к 'иммунологическому обеспечению гомеостаза'), по сути, происходит сдвиг в отношении самого основания (типа) мышления: с *бинарного* (различения свой/чужой, полезно/опасно, добро/зло, и т.п.) на *тернарный-триадический* (и триединый), где одновременно и с равным успехом существуют три сферы организации жизнедеятельности; и где оба жизненных полюса (естественным образом противостоящие друг другу) являются в равной степени необходимыми для организации и поддержания «*золотой середины*» (третьей,

центральной — гомеостатического благополучия) сферы целостной жизненной организации, тем более необходимой и для целостного динамического онтогенетического развития всех сред, тканей, органов и систем организма.

Тогда, как заключает Полетаев, гениальная для своего времени клонально-селекционная теория Ф.Бернета, выстроенная на бинарном типе мышления и краеугольном понятии «*антиген*», в свою очередь, является уже принципиально неспособной к рассмотрению вопросов «о физиологическом или естественном иммунитете», поскольку здесь главным выступает понятие «*эпитоп*» [9]. В новом подходе, например, закономерно возникает понятие о «*молекулярной мимикрии*», или «индукции иммунных реакций на эпитопы антигенов, общих для макро- и микроорганизмов» [9]. Под новым углом зрения ученый предостерегает от подмены понятия «эпитоп» более привычным понятием «антиген», иначе правильное понимание происходящего становится трудно достижимым. В подобном способе охвата изучаемых вопросов закономерно возникает определение антител, вырабатывающихся к антителам против конкретного эпитопа, как обозначаемых в термине «гомотела», или *антиидиотипы*, способные замещать во взаимодействиях исходный антиген, иммунологическими образами которого они служат [10]. Подобные вопросы изучаются в свете концептуального рассмотрения иммунитета как «универсального генератора комплементарных структур, часть триединого иммунонейро-эндокринного коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма» [10, с.77].

Обоснованно полагаясь на рассмотрение интегративной деятельности иммунной системы, Полетаев подчеркивает, что дискриминация «СВОЙ-ЧУЖОЙ» естественным образом сохраняется, но происходит распознавание целостного образа белка (в т.ч. чужого) принципиально на основе оценки паттерна презентруемых эпитопов, т.е. используя «системное интегрирование информации, поступающей от отдельных лимфоцитов, каждый из которых способен распознать тот или иной фрагмент белковой молекулы» [9]. В итоге ученый приходит к выводу, что физиологически существующая «совокупность естественных ауто-АТ разной специфичности формирует *динамический* образ отражение особенностей молекулярного состава тела» [9] — и это образ, который ученый и его коллеги обозначают термином «Иммункулус».

В соавторстве с Л.П.Чуриловым, развивая концепцию физиологического аутоиммунитета как необходимой составляющей для поддержания здоровья человека, А.Б. Полетаев выдвигает положение, что «анализ количественных изменений в содержании специфических аутоантител может служить прецизионным и удобным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестирующих аутологических процессах любой органной локализации» [11, с.15]. Более того, авторы утверждают, что «прецизионный анализ аномалий сыровоточного содержания множества аутоантител может и должен стать эффективным инструментом доклинической

диагностики самых разных нарушений в организме» [11, с.16]. По сути, в изучении спектра аутоантител, что значит первичное признание оснований физиологической иммунологии и отражает не только генетические, но и эпигенетические особенности индивида, авторы видят основание для решительного разворота в современной медицинской деятельности. Другими словами, речь идет об утверждении приоритетов не только лечения, но и предотвращения болезней, а в последнем отношении — точный прогноз применительно к вероятному развитию конкретного заболевания у конкретного индивида (например, АтДт; производимый через понимание механизмов его патогенеза, но уже в отношении к интегративной деятельности систем целостной регуляции функций организма) — подобный подход реальным образом приближает нас непосредственно к осуществлению *этиотропной* (не допускающей развития АтДт; значит, в итоге, излечивающей от заболевания) терапии.

3. Современные (интегративные физиологические) перспективы реализации этиотропных «превентивных» подходов к лечению хронических неинфекционных заболеваний

Существенно, что краеугольное понятие «*иммункулус*», принципиально используемое в состоявшемся и активно развиваемом новом *интегративном физиологическом* научном подходе, обозначает «образ-модель организма, представляющий совокупность всех его ауто-АТ и ауто-антиидиотипов (Иммункулус), которым оперирует ИммС» [12]. Как утверждают авторы данного понятия, *иммункулус* является рассредоточенным по всему пространству тела; таким образом, он организован по голографическому принципу, а особенностью голограммы является то, что любая малая порция голографического образа содержит информацию о целостной трехмерной картине [12, с.11-12]. Одновременно, в интегративном физиологическом научном подходе появилось понятие «*Иммунацей*», где используется созвучие с именем греческой богини Панакеи (всё излечивающей) — дочери Асклепия, бога медицины и врачевания в древнегреческой мифологии. Последнее обозначает, что ИммС в плане своей естественной физиологической активности и на основании идиотип-антиидиотипических взаимодействий создает внутреннее иммунологические образы антигенов. Вероятно, как утверждают авторы, *Иммунацей* в принципе способна генерировать информационные аналоги любых иммуногенных лигандов, включая не только естественные биорегуляторы, но и лекарства, что и получило название «эффекта *Иммунацей*» [12, с.12].

В 2000 г. профессор Полетаев сумел основать в Москве Медицинский исследовательский центр (МИЦ) «Иммункулус»; а в его составе — клинко-диагностическую лабораторию «Биомаркер» ([см. https://biomarker.center/](https://biomarker.center/)), которые осуществляют широкий диапазон научно-практической деятельности. Последняя обязательно учитывает метод «Иммункулус», где используется целая серия инновационных биотехнологических методов, получивших название ЭЛИ-Тесты (сокращение от ELISA — Enzyme Linked

Immuno Sorbent Assay), позволяющих проводить диагностику состояния всего организма с помощью аутоантител. Современный спектр применения новых иммунологических методов диагностики и оказания пациентам клинической консультативной помощи включает лечение таких серьезных заболеваний, как сахарный диабет, рассеянный склероз, кардиомиопатия, онкологические заболевания, аутоиммунный тиреоидит, сосудистые заболевания головного мозга, аллергические и иммунные болезни, бесплодие и др. Ведется большая плодотворная работа по внедрению в клиническую практику тестов по выявлению нарушений развития плода у беременных и своевременной их коррекции. С практической стороны, оценку эффективности современных методов диагностики антител и последующей коррекции лечебных мероприятий осуществляет Н.В.Спиридонова и соавт. [13].

В то же время нельзя не отметить: вопросы развития аллергии, включая и нозогическую форму АтДт, пока не занимают центрального места в русле развития нового метода «Иммункулус». Тем не менее, поскольку ЭЛИ-Тесты позволяют диагностировать пищевую непереносимость, а последняя взаимосвязана в патогенезе с усугублением тяжести проявлений АтДт (как с формированием и обострением иммуновоспалительных реакций в коже, так и с нарушениями работы иммунной системы в целом), то проведение исследований в этом направлении успешно осуществляется [14]. Они принципиальным образом нацелены на обнаружение механизмов, как патогенетических, так и инициальных *этиогенных* — тех самых механизмов, которые вызывают срывы в целостной регуляции и приводят к формированию устойчивого (хронического) дисбаланса в триединой *иммунонейроэндокринной* гармонии физиологической (естественной) регуляции здорового состояния ткани и органа (в нашем предмете исследования — кожи и кожного микробиома).

Так, например, хорошо изученным и известным физиологическим элементом является нейроэндокринная регуляция иммунной системы посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, где ведущее значение имеют механизмы «обратной связи», как в регуляции самой «оси» и влияния гормонов на нейротрансмиттеры, так и воздействия на обмен молекулярных сигналов, передаваемых цитокинами и аутоантителами, что вызывает существенные динамические изменения секреции-рецепции, включая и патологические нарушения-срывы интегративной регуляции систем, что проявляется на информационном регуляторном уровне с вероятным исходом в неблагоприятные жизненные условия для ткани и органа — кожи и кожного микробиома.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют перспективу дальнейшего всестороннего развития *интегративного физиологического* подхода к изучению проблемы атопического дерматита как формы тяжелого заболевания с хроническим течением и нередко высокой резистентностью к проводимой терапии.

Данная перспектива полагается на современные возможности собственно интегративного познания триединого (целостного) взаимодействия основных регуляторных систем (иммунной, нервной и эндокринной), что принципиально оценивается в возрастном срезе онтогенетической нормы для человека; и обязательно учитывает высокий уровень современного эмпирического развития медицинского знания вкупе с текущими математическими возможностями для обработки привлекаемой базы данных. На основании новой методологии и новых знаний предвидится реальная возможность своевременного обнаружения у человека отклонений от нормы с последующим определением мер эффективного восстановления нормального (триединого) взаимодействия систем организма.

1. Грабар П.Н. К вопросу об аутоантителах // Проблемы реактивности в патологии. М.: Медицина, 1968. С.32-34.
2. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина, 2002. 166 с.
3. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е. и др. Коррекция дисбиоза кожи как неотъемлемая составная часть патогенетической терапии atopического дерматита // Педиатрическая фармакология. 2019. Т.16 (2). С.97-100. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2006>
4. Клинические рекомендации «Атопический дерматит» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf (дата обращения: 13.05.2021).
5. Такролимус (Tacrolimusum) [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств. 2021. Вып.29. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3418.htm (дата обращения: 19.05.2021).
6. Левина Ю.Г., Алексеева А.А., Вишнёва Е.А. и др. Особенности наружной терапии atopического дерматита у детей: роль метилпреднизолон ацепоната // Педиатрическая фармакология. 2014. Т.11 (5). С.52-58. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i5.1165>
7. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А. и др. Особенности микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии // Педиатрическая фармакология. 2019. Т.16 (5). С.304–309. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i5.2060>
8. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: МИКЛОШ, 2010. 220 с.
9. Полетаев А.Б. О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины // Медицина. XXI век. 2008. №2 (11). С. 84-91.
10. Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител // Цитология. 2018. Т.60. № 2. С.71–80.
11. Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье // Вестник Международной академии наук (Русская секция). 2009. №1. С.11–16.
12. Зайчик А.М., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина // Вестник СПбГУ. 2013. № 2. С.3-16.
13. Спиридонова Н.В., Басина Е.И., Щукин В.Ю. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. Т.17. №5(3). С.861-867.
14. Кошелева И.В., Шадышева Л.И., Симонова А.В. Новые звенья патогенеза аллергических заболеваний. Атопический дерматит: современные подходы к выбору тактики лечения // Мат. IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Превентивная медицина 2015. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации па-

циентов с социально значимыми заболеваниями». Москва, 2015. С.65–68.

References

1. Grabar P.N. K voprosu ob autoantitelakh [On autoantibodies. Problems of reactivity in pathology]. Problemy reaktivnosti v patologii. Moscow, Meditsina Publ., 1968, pp.32–34.
2. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Reguljatornaya metasistema (immunoneyroendokrinная reguljatsiya gomeostaza) [Regulatory metasystem (immunoneuroendocrine regulation of homeostasis)]. Moscow, Meditsina, 2002, 166 p.
3. Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Efendieva K.E., et al. Korrektsiya disbioza kozhi kak neot'emlemaya sostavnaya chast' patogeneticheskoy terapii atopicheskogo dermatita [Correction of skin dysbiosis as an integral part of pathogenetic therapy of atopical dermatitis]. Peditricheskaya farmakologiya, 2019, vol.16(2), pp.97–100. DOI: 10.15690/pf.v16i2.2006
4. Klinicheskie rekomendatsii «Atopicheskij dermatit», 2020 [2020 Clinical guidelines on Atopic dermatitis]. Available at: https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf (accessed 05.02.2021).
5. Takrolimus (Tacrolimusum). Registr lekarstvennykh sredstv Rossii: Entsiklopediya lekarstv [Russian Register of Drugs. Encyclopedia of Medicines], iss.29, 2021. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3418.htm (accessed 05.02.2021).
6. Levina Yu.G., Alekseeva A.A., Vishneva E.A., et al. Osobennosti naruzhnoy terapii atopicheskogo dermatita u detey: rol' metilprednizolona atseponata [The role of topical glucocorticosteroid methylprednisolone aceponate in external therapy of atopical dermatitis in children]. Peditricheskaya farmakologiya, 2014, vol. 11 (5), pp.52–58.
7. Murashkin N.N., Materikin A.I., Opryatin L.A., et al. Osobennosti mikrobioma kozhi u detey s atopicheskim dermatitom i novye vozmozhnosti dlya patogeneticheskoy terapii [Features of Cutaneous Microbiome in Children With Atopic Dermatitis and New Pathogenetic Therapy Options]. Pediatric pharmacology, 2019, vol.16(5), pp.304–309. DOI: 10.15690/pf.v16i5.2060
8. Poletaev A.B. Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomeditsiny) [Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine)]. Moscow, MIKLOSh Publ., 2010, 220 p.
9. Poletaev A.B. O «trudnykh voprosakh» autoimmuniteta, ili kak kontseptsiya immunkulusa mozhet stat' osnovoy profilakticheskoy meditsiny [On “difficult issues” of autoimmunity, or how the concept of immunculus can become the basis of preventive medicine]. Meditsina. XXI vek, 2008, no.2 (11), p.84-91.
10. Vasil'ev, A.G. Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnogo sistema i reguljatornye efekty antitel [Evolution of the immune system and regulatory effects of antibodies]. Tsitologiya, 2018, vol.60, no.2, pp.71–80.
11. Poletaev A.B., Churilov L.P. Fiziologicheskaya immunologiya, autoimmunitet i zdorov'e [Physiological immunology, autoimmunity and health]. Vestnik Mezhhdunarodnoy akademii nauk (Russkaya sektsiya), 2009, no.1, pp.11–16.
12. Zaychik A.M., Poletaev A.B., Churilov L.P. Estestvennye autoantitela, immunologicheskie teorii i preventivnaya meditsina [Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine]. Vestnik SpbGU, 2013, no.2, pp.3–16.
13. Spiridonova N.V., Basina E.I., Shchukin V.Yu. Estestvennye (fiziologicheskie) autoantitela i reguljatsiya gomeostaza [Natural (physiological) autoantibodies and homeostasis regulation]. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk, 2015, vol.17, no.5(3), pp.861–867.
14. Kosheleva I.V., Shadyzheva L.I., Simonova A.V. Novye zven'ya patogeneza allergicheskikh zabolevaniy. Atopicheskij dermatit: sovremennye podkhody k vyboru taktiki lecheniya [New links in the pathogenesis of allergic diseases. Atopic dermatitis: modern approaches to the choice of treatment tactics]. Proc. Of 4th scientific conference “Preventivnaya meditsina 2015. Innovatsionnye metody diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii patsientov s sotsial'no znachimymi zabolevaniyami” [Innovative methods of diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with socially significant diseases]. Moscow, 2015, pp.65–68.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. ФИЗИОТЕРАПИЯ



УДК 618.182–089.84

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).99-102](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).99-102)

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ИНТРАВАГИНАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ

А.Я.Ильканич, А.С.Матвеева, Ж.Н.Лопатская

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PELVIC ORGAN PROLAPSE AFTER PROSTHETIC RECONSTRUCTION VIA VAGINAL ACCESS

A.Y.Ilkanich, A.S.Matveeva, Z.N.Lopatskaya

Сургутский государственный университет, IlkanichAY@surgutokb.ru

Проведен ретроспективный анализ лечения 307 пациенток с тазовым пролапсом, оперированных в колопроктологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы за период с 2013 по 2019 гг. Согласно исследованию, клинические проявления тазового пролапса значительно снижают качество жизни (в среднем на $55,0 \pm 10,8\%$). При этом симптомы нарушения мочеиспускания имеют наиболее выраженное отрицательное влияние на качество жизни данной категории больных. Хирургическая коррекция тазового пролапса осуществлялась с помощью сетчатых имплантов «Пелвикс» и «Урослинг-1» («Линтекс», Россия), Prolift™ (Johnson & Johnson Company, США). Оценка результатов лечения проведена в срок от 3 до 12 месяцев после операции. Для сравнительной оценки качества жизни был использован валидизированный специфический опросник в отношении дисфункции тазовых органов (Pelvic Floor Distress Inventory-20). Проведённый анализ достоверно показал улучшение качества жизни больных с пролапсом тазовых органов после протезирующей реконструкции интравагинальным доступом с использованием сетчатых имплантов на 43,1%.

Ключевые слова: тазовый пролапс, качество жизни, сетчатый имплант, ректоцеле, цистоцеле

Для цитирования: Ильканич А.Я., Матвеева А.С., Лопатская Ж.Н. Оценка качества жизни больных с пролапсом тазовых органов после протезирующей реконструкции интравагинальным доступом // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.99-102. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).99-102](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).99-102)

A retrospective analysis of the treatment of 307 patients who underwent surgery for pelvic prolapse in the Coloproctology department of Surgut District Clinical Hospital in 2013–2019 was performed. The results obtained suggest that clinical manifestations of pelvic prolapse significantly reduce the quality of life (by an average of $55.0 \pm 10.8\%$). At the same time, the symptoms of urinary dysfunction in patients have the most evident negative impact on their quality of life. Surgery of pelvic prolapse was performed using Pelvix and Urosling-1 mesh implants (Lintex, Russia), Prolift™ (Johnson & Johnson Company, USA). Control examinations were done from 3 to 12 months after surgery. A validated Pelvic Floor Distress Inventory-20 questionnaire was used for comparative assessment of quality of life. The analysis reliably demonstrated a 43.1% improvement in quality of life in patients after prosthetic reconstruction performed via vaginal access with use of meshes for pelvic prolapse.

Keywords: pelvic organ prolapse, quality of life, mesh implant, rectocele, cystocele

For citation: Ilkanich A.Y., Matveeva A.S., Lopatskaya Z.N. Assessment of quality of life in patients with pelvic organ prolapse after prosthetic reconstruction via vaginal access // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.99-102. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).99-102](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).99-102)

Пролапс тазовых органов является актуальной проблемой современного здравоохранения. Это обусловлено высокой распространенностью данной патологии, трудностями при выборе оптимальной тактики лечения [1-6]. Особое значение при изучении различных аспектов оказания помощи больным с тазовым пролапсом связано с тем, что уже на ранних стадиях заболевания может наблюдаться снижение качества жизни, что часто недооценивается при минимальных клинических проявлениях [7,8]. Снижение качества жизни связано с высокой частотой и выраженностью проявлений заболевания, среди которых жалобы, свя-

занные с симптомами выпадения органов малого таза, нарушением функции смежных органов – мочевого пузыря и прямой кишки. Наибольший дискомфорт доставляют урогенитальные расстройства. По данным крупного исследования, остаточная моча в объеме более 100 мл определяется у 40,9% больных с тазовым пролапсом, а стресс-недержание отмечается у 15,1% [9]. Симптомы нарушений функций мочевого пузыря, в том числе недержание мочи, наиболее значимо влияют на качество жизни больных с тазовым пролапсом, ухудшая повседневную активность пациентов, трудовую деятельность, и, что особо актуально для

женщин трудоспособного возраста — взаимоотношения в социуме и интимную жизнь. В исследовании G.Stadnicka et al. говорится, что дискомфорт, вызванный недержанием мочи, испытывают примерно две трети женщин, а около трети сексуально активных женщин отказались от интимных отношений из-за тяжести симптомов тазового пролапса [10]. При развитии мочевого инконтиненции достаточно часто отмечаются симптомы тревожно-депрессивного расстройства [11-13]. Еще одним из аспектов негативного влияния симптомов тазового пролапса является нарушение качества сна [14]. Все вышеперечисленное крайне негативно сказывается на качестве жизни больных с пролапсом тазовых органов.

Необходимо подчеркнуть, что пролапс тазовых органов не являются жизнеугрожающим состоянием. Учитывая этот факт, одним из важных показаний к проведению хирургического лечения является значительное снижение качества жизни у данной группы больных, вызванное уро- и проктогенитальными расстройствами, а также сексуальной дисфункцией. Для изучения тяжести клинических проявлений заболевания и оценки эффективности проведенной операции могут быть использованы опросники, объективно отражающие состояние женщины на этапах хирургической реабилитации, что является актуальной темой научного исследования.

Цель исследования: оценить качество жизни больных с пролапсом тазовых органов до и после протезирующей реконструкции с использованием синтетических эндопротезов интравагинальным доступом.

Материалы и методы

Проведена оценка качества жизни 307 пациенток с тазовым пролапсом, оперированных в колопроктологическом отделении Сургутской окружной клинической больницы за период с 2013-2019 гг. В анализируемой группе женщины с различными видами тазового пролапса: 105 (34,2%) пациенток с ректоцеле, 93 (30,3%) — с цистоцеле, 99 (32,2%) — с сочетанием ректо- и цистоцеле, 4 (1,3%) — с энтероцеле и 6 (2,0%) больных — с постгистерэктомическим пролапсом.

Средний возраст больных в анализируемой группе составил $60,8 \pm 7,8$ лет. Самой молодой пациентке было 40 лет, самой старшей — 81 год.

Стадия генитального пролапса оценивалась в соответствии с классификацией по системе POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification). II стадия заболевания была диагностирована у 95 (30,9%) пациенток, III — у 208 (67,7%), IV — у 4 (1,3%) обследованных женщин.

Длительность симптомов в исследуемой группе составляла от 1 года до 3 лет — у 137 (44,6%) пациенток. В анализируемой группе отмечено, что у большинства женщин длительность заболевания была более 3 лет: 3-5 лет — у 77 (25,1%); более 5 лет — у 93 (30,3%) пациенток. В постменопаузе находились 264 (86%) женщины. В анамнезе у 30 (12,8%) пациенток были одни роды, у 156 (66,4%) — двое, у 36 (15,3%) — трое, более трех родов — у 13 (5,5%) женщин.

Для лечения больных исследуемой группы применялись сетчатые импланты различной модификации и новый комбинированный метод хирургической коррекции ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом — степлерная циркулярная эндоректальная проктопластика с одновременной установкой переднего билатерального интравагинального слинга.

При лечении 142 (46,2%) больных был использован сетчатый имплант Пелвикс передний, у 69 (22,5%) — Пелвикс задний, Пелвикс тотальный был применен при лечении 1 (0,3%), Урослинг-1 — у 60 (19,5%) больных. Эндопротез Пролифт передний установлен у 5 (1,6%) больных, Пролифт задний — у 12 (3,9%), Пролифт тотальный использован при лечении 2 (0,6%) пациенток. Сочетание двух имплантов было применено при хирургической коррекции тазового пролапса у 6 больных, а именно: у 2 (0,6%) были установлены импланты Пелвикс передний и задний, у одной пациентки (0,3%) — Пелвикс передний в сочетании с Урослинг-1, Пролифт передний и задний — у 3 (0,9%) пациенток. При лечении 11 больных применен новый комбинированный метод (циркулярная эндоректальная проктопластика в сочетании с установкой сетчатого импланта Урослинг-1).

При выполнении хирургического вмешательства использовалась стандартизированная хирургическая техника [15,16].

На этапе сбора анамнеза и в отдаленном послеоперационном периоде для оценки удовлетворенности результатом лечения был использован наиболее распространенный на сегодняшний день валидизированный специфический опросник в отношении дисфункции тазовых органов Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20), состоящий из 3 отдельных шкал: Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6), Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CRADI-8), Urinary Distress Inventory 6 (UDI-6) [17]. Опросники позволяют оценить специфические жалобы больных, вызванные генитальным пролапсом. Участвующим в исследовании больным был предложен сокращенный опросник индекса женской сексуальности FSFI (The Female Sexual Function Index). Это анкетный опрос, который позволяет оценить особенности проблем, возникающих при половом контакте у больных с тазовым пролапсом.

Первая часть анкеты Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 состоит из 6 вопросов, которые помогают оценить негативное влияние непосредственно пролапса тазовых органов и совокупности его симптомов на качество жизни.

Вторая часть анкеты Colorectal-Anal Distress Inventory 8, которая включает в себя 8 вопросов о трудностях при дефекации, полноте опорожнения прямой кишки, симптомах анальной инконтиненции, показывает субъективную оценку тяжести проктогенитальных расстройств.

Третья часть анкеты Urinary Distress Inventory 6 состоит из 6 вопросов о частоте мочеиспускания, симптомах недержания мочи, трудностях при опорожении мочевого пузыря и позволяет оценить влияние на качество жизни дизурических расстройств.

Согласно инструкции для подсчета общего результата по опроснику Pelvic Floor Distress Inventory-20 в каждой части анкеты (POPDI-6, CRADI-8, UDI-6) нужно было получить среднее значение ответов на все вопросы (вариация от 0 до 4 баллов) и умножить на 25 для определения значения в каждой из шкал. Максимальный результат в каждой части опросника может составлять 100 баллов. Максимальный итоговый результат по опроснику — 300 баллов. Чем больше результат по опроснику, тем ниже оценивает пациент свое качество жизни.

Для пациенток, ведущих интимную жизнь, был предложен опросник индекса женской сексуальности FSFI (The Female Sexual Function Index) в сокращенном варианте. В нем было представлено 5 вопросов о половой жизни пациентки и ее партнера, трудностях при половом сношении, связанных с генитальным пролапсом, ощущения болевого синдрома (диспареунии). Максимальный балл, возможный при ответе на каждый вопрос, был равен 5, следовательно, максимально возможный результат по опроснику — 25. Чем больше результат по опроснику, тем выше пациентка оценивает удовлетворенность интимной жизнью.

Анкетирование пациенток с тазовым пролапсом проводилось при первичной консультации и в срок от 3 до 12 месяцев после проведенной хирургической коррекции. Для статистического анализа с целью проверки значимости различий между средними использован парный t-тест Уэлча.

Результаты и их обсуждение

При анализе всех частей опросника возможно сделать вывод, что на качество жизни в большей степени влияют симптомы, связанные с выпадением органов малого таза (постоянно присутствующее чувство дискомфорта в промежности, ощущение тяжести или давления в этой зоне, мокнутие нижнего белья, опрелость кожи промежности) и дизурические расстройства (учащенное мочеиспускание малыми порциями, чувство недостаточного опорожнения мочевого пузыря и необходимость ручного пособия для опорожнения мочевого пузыря). В группе исследования средний результат до операции в первой части опросника (POPDI-6), связанного с симптомами пролапса тазовых органов, составил $66,2 \pm 13$ баллов, после оперативного лечения — $15 \pm 7,7$ из 100 возможных баллов. В третьей части (UDI-6), где вопросы были связаны с дизурическими расстройствами, средний результат до операции составил $51,7 \pm 31$ балла из 100 возможных, после — $10,5 \pm 9,5$. Конечно, отрицательное влияние на качество жизни оказывают и проктогенитальные расстройства (необходимостью сильного и продолжительного натуживания при дефекации, затрудненная дефекация, чувство неполного опорожнения прямой кишки, необходимость применения ручного пособия, потребность в регулярном или периодическом приеме слабительных средств, использование очистительных клизм). Средний результат по второй части опросника (CRAD-8) до операции составил $47 \pm 30,2$ баллов при максимальной оценке 100, после — $10,2 \pm 9$.

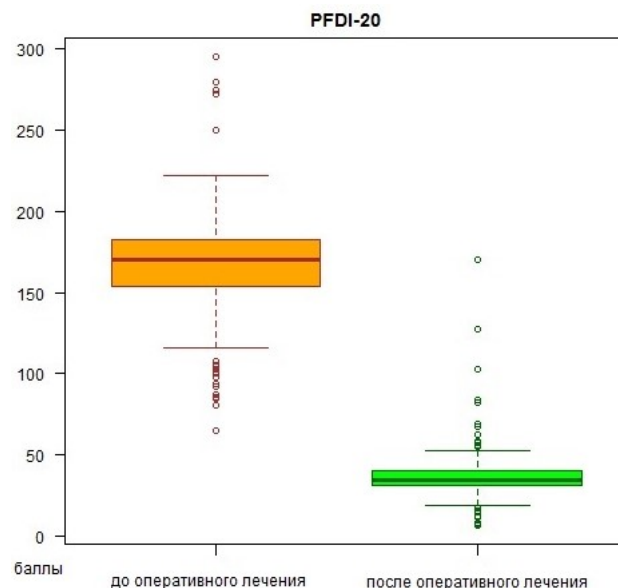
В исследуемой группе средний итоговый результат по всему опроснику (PFDI-20) до проведен-

ного хирургического лечения составил $165,04 \pm 32,51$ баллов (вариация от 0 до 300 баллов), что может свидетельствовать о значительном снижении качества жизни — в среднем на $55,0 \pm 10,8\%$. После хирургической коррекции результат по опроснику составил $35,8 \pm 16,3$ баллов, что доказывает улучшение качества жизни у больных с тазовым пролапсом в среднем на $43,1\%$. Все изложенные выше данные отображены в таблице, наглядно иллюстрированы на рисунке.

Результаты опросника PFDI-20 (POPDI-6, CRAD-8, UDI-6); Me (Q1–Q3)

Опросник	Исследуемая группа ($n = 307$)	
	До хирургической коррекции	После хирургической коррекции
POPDI-6	65 (60, 77,5)	12,5 (12,5, 18,7)
CRAD-8	7,5 (13,7, 75)	7,5 (2,5, 18,7)
UDI-6	52,5 (12,5, 70)	7,5 (2,5, 15,0)
PFDI-20	170 (153,75, 182,5)	34,25 (31,25, 40)

$p < 0,001$; сравнение групп проводилось при помощи парного t-теста.



Результаты опросника PFDI-20 до и после оперативного лечения

При оценке данных опросника PFDI-20 можно сделать вывод, что симптомы со стороны кишечника и/или симптомы, связанные с нарушением функции мочевыделительной системы, труднее маскировать и игнорировать в повседневной жизни, что негативно отражается и меняет в худшую сторону качество жизни, отражается на социальных, физических и психологических аспектах жизни женщины.

На вопросы анкеты сокращенного варианта анкеты FSFI (The Female Sexual Function Index) в группе исследования ответили 72 (23,5%) женщины. Остальные женщины воздержались от ответов на данную анкету в связи с интимным характером сведений. Подсчет результатов на ответы в группе исследования до хирургического лечения составил 11,6 баллов, после — 15,4 баллов.

Все проявления тазового пролапса и нарушение функций смежных органов значительно снижают качество жизни больных, при этом наибольшее отрицательное влияние на качество жизни оказывает нарушение мочеиспускания. Результаты, полученные при использовании опросника PFDI-20 до и после хирургической коррекции тазового пролапса, выявили статистически значимые различия ($p < 0,001$), свидетельствующие о восстановлении качества жизни по всем анализируемым показателям: отсутствие выпадения органов малого таза и связанных с этим проявлений заболевания, улучшение функции мочеиспускания, дефекации и сексуальной жизни. Это подтверждает необходимость и эффективность хирургического лечения больных с тазовым пролапсом.

Таким образом, технология протезирующей реконструкции с использованием синтетических эндопротезов интравагинальным доступом позволяет значительно улучшить качество жизни данной категории больных.

1. Алиев Э.А., Ахмедова Э.В. Пролапс тазовых органов (обзор литературы) // Колопроктология. 2016. № 2. С.42-47. DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2016-0-2-42-47>
2. La Rosa V.L., Ciebia M., Lin L.T. et al. Multidisciplinary management of women with pelvic organ prolapse, urinary incontinence and lower urinary tract symptoms. A clinical and psychological overview // Prz Menopauzalny. 2019. V.18(3). P.184-190. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2019.89496>
3. Ko K.J., Lee K.S. Current surgical management of pelvic organ prolapse: Strategies for the improvement of surgical outcomes // Investig Clin Urol. 2019. V.60(6). P.413-424. DOI: <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.6.413>
4. Jeon M.J. Surgical decision making for symptomatic pelvic organ prolapse: evidence-based approach // Obstet Gynecol Sci. 2019. Vol.62(5). P.307-312. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.5.307>
5. Good M.M., Solomon E.R. Pelvic Floor Disorders // Obstet Gynecol Clin North Am. 2019. V.46(3). P.527-540. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.010>
6. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse // Int Braz J Urol. 2020. V.46(1). P.5-14. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581>
7. Колесникова С.Н., Колесникова Е.Д., Дубинская Е.А. Влияние ранних форм пролапса тазовых органов на качество жизни женщин репродуктивного возраста // Академический журнал Западной Сибири. 2016. №1(62). Т.12. С.65-67.
8. Гаспаров А.С., Колесникова С.Н., Дубинская Е.Д. и др. Ранние формы пролапса тазовых органов: клиническая значимость, этиология и патогенез // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. Т.15 (2). С.43-51. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-43-51>
9. Frigerio M., Manodoro S., Cola A. et al. Detrusor underactivity in pelvic organ prolapse // Int Urogynecol J. 2018. V.29(8). P.1111-1116.
10. Stadnicka G., Lepecka-Klusek C., Pilewska-Kozak A., Jakiel G. Psychosocial problems of women with stress urinary incontinence // Ann Agric Environ Med. 2015. V.22(3). P.499-503. DOI: <https://doi.org/10.5604/12321966.1167723>
11. Ghatti C., Lowder J.L., Ellison R. et al. Depressive symptoms in women seeking surgery for pelvic organ prolapse // Int Urogynecol J. 2010. Vol.21(7). P.855-860. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00192-010-1106-4>
12. Ai F., Deng M., Mao M. et al. Depressive symptoms screening in postmenopausal women with symptomatic pelvic organ prolapse // Menopause. 2018. V.25(3). P.314-319.
13. Larouche M., Brotto L.A., Koenig N.A. et al. Depression, Anxiety, and Pelvic Floor Symptoms Before and After Surgery for Pelvic Floor Dysfunction // Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2020. V.26(1). P.67-72.

14. Ghatti C., Lee M., Oliphant S. et al. Sleep quality in women seeking care for pelvic organ prolapse // Maturitas. 2015. V.80(2). P.155-161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.10.015>
15. Ильканич А.Я., Матвеева А.С., Вишнякова И.А. и др. Метод хирургического лечения ректоцеле, сочетанного с апикальным пролапсом // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. Т.1(43). С.30-38.
16. Ильканич А.Я., Дарвин В.В., Алиев Ф.Ш. и др. Хирургическое лечение больных с пролапсом тазовых органов // Колопроктология. 2018. Т.3(65). С.44-49.
17. Barber M.D., Walters R.C., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7) // Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 193(1). P.103-113.

References

1. Aliyev E.A., Akhmedova E.V. Prolaps tazovykh organov (obzor literatury). Koloproktologiya, 2016, no.2, pp.42-47.
2. La Rosa V.L., Ciebia M., Lin L.T., et al. Multidisciplinary management of women with pelvic organ prolapse, urinary incontinence and lower urinary tract symptoms. A clinical and psychological overview. Prz Menopauzalny, 2019, vol.18(3), pp.184-190.
3. Ko K.J., Lee K.S. Current surgical management of pelvic organ prolapse: Strategies for the improvement of surgical outcomes. Investig Clin Urol., 2019, vol.60(6), pp.413-424.
4. Jeon M.J. Surgical decision making for symptomatic pelvic organ prolapse: evidence-based approach. Obstet Gynecol Sci., 2019, vol.62(5), pp.307-312.
5. Good M.M., Solomon E.R. Pelvic Floor Disorders. Obstet Gynecol Clin North Am., 2019, vol.46(3), pp.527-540.
6. Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. Int Braz J Urol., 2020, v.46(1), pp.5-14.
7. Kolesnikova S.N., Dubinskaya E.D., Babicheva I.A. Vliyaniye rannikh form prolapsa tazovykh organov na kachestvo zhizni zhenshin reproduktivnogo vozrasta [Impact of early forms of pelvic organ prolapse on the quality of life of women of reproductive age]. Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri, 2016, vol.12, no.1, pp.65-67.
8. Gasparov A.S. et al. Rannie formy prolapsa tazovykh organov: klinicheskaya znachimost', etiologiya i patogenez [Early forms of pelvic organ prolapse: clinical significance, etiology and pathogenesis]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii, 2016, vol.15 (2), pp.43-51.
9. Frigerio M., Manodoro S., Cola A., et al. Detrusor underactivity in pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J., 2018, vol.29(8), pp.1111-1116.
10. Stadnicka G., Lepecka-Klusek C., Pilewska-Kozak A., Jakiel G. Psychosocial problems of women with stress urinary incontinence. Ann Agric Environ Med., 2015, vol.22(3), pp.499-503.
11. Ghatti C., Lowder J.L., Ellison R. et al. Depressive symptoms in women seeking surgery for pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J., 2010, vol.21(7), pp.855-860.
12. Ai F., Deng M., Mao M. et al. Depressive symptoms screening in postmenopausal women with symptomatic pelvic organ prolapse. Menopause, 2018, v.25(3), p.314-319.
13. Larouche M., Brotto L.A., Koenig N.A. et al. Depression, Anxiety, and Pelvic Floor Symptoms Before and After Surgery for Pelvic Floor Dysfunction. Female Pelvic Med Reconstr Surg., 2020, vol.26(1), pp.67-72.
14. Ghatti C., Lee M., Oliphant S. et al. Sleep quality in women seeking care for pelvic organ prolapse. Maturitas, 2015, vol.80(2), pp.155-161.
15. Il'kanich A.Ya., Matveeva A.S., Vishnyakova I.A., Lobanova Yu.S., Lopatskaya Zh.N. Metod khirurgicheskogo lecheniya rektotsele, sochetannogo s apikal'nym prolapsom. Vestnik SurGU. Meditsina, 2020, vol.(1), pp.30-38.
16. Il'kanich A.Ya., Darvin V.V., Aliyev F.Sh., Matveeva A.S., Lopatskaya Zh.N. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s prolapsom tazovykh organov. Koloproktologiya, 2018, vol.(3), pp.44-49.
17. Barber M.D., Walters R.C., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7) // Am J Obstet Gynecol. 2005. Vol. 193(1). P.103-113.

РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ: ВОПРОСЫ ОНКОГЕНЕЗА И ЭПИДЕМИОЛОГИИ НА ПРИМЕРЕ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

О.В.Лейфер, И.В.Иванов, К.С.Савчук, М.Ю.Коростелев

COLON ONCOLOGY: ISSUES OF ONCOGENESIS AND EPIDEMIOLOGY IN NOVGOROD REGION

O.V.Leifer, I.V.Ivanov, K.S.Savchuk, M.Y.Korostelev

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, olesya.shorstova@yandex.ru

Колоректальный рак характеризуется наиболее частой локализацией среди всех онкологических заболеваний как в России, так и во всем мире. В последние годы наблюдается стабильная динамика большого количества выявленных случаев заболеваний злокачественными новообразованиями толстого кишечника. В данной статье рассмотрены основные вопросы канцерогенеза злокачественных новообразований толстого кишечника, их морфологии и эпидемиологии на примере Новгородской области. Было установлено, что большое количество случаев в общей структуре заболеваемости приходится на аденокарциному БДУ, а чаще всего новые случаи развития опухолей обнаруживаются в возрасте 60–70 лет, что говорит об особом риске для взрослого населения. Принимая во внимание зависимость заболеваемости от внешних факторов окружающей среды и образа жизни человека, данная тема актуальна с точки зрения возможности осуществления эффективной профилактики и скрининга колоректального рака с целью диагностики и лечения предраковых заболеваний толстой кишки.

Ключевые слова: злокачественные новообразования толстой кишки, аденокарцинома, аденома, полип, базальноклеточный рак, эпидемиология, диагностика, морфология, канцерогенез

Для цитирования: Лейфер О.В., Иванов И.В., Савчук К.С., Коростелев М.Ю. Рак толстой кишки: вопросы онкогенеза и эпидемиологии на примере Новгородской области // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.103-106. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).103-106](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).103-106)

Colorectal cancer is characterized by the most frequent localization among all oncological diseases both in Russia and around the world. In recent years, there has been a stable trend in the detection of a large number of cases of diseases with malignant neoplasms of the large intestine. This article discusses the main issues of carcinogenesis of malignant neoplasms of the large intestine, their morphology and epidemiology on the example of the Novgorod region. It was found that a large number of cases in the overall structure of morbidity account for BDU adenocarcinoma, and most often new cases of tumor development occur at the age of 60-70 years, which indicates a special risk for the adult population. Taking into account the dependence of morbidity on external environmental factors and the lifestyle of a person that can be affected, this topic is relevant from the point of view of the possibility of effective prevention and screening of colorectal cancer for the diagnosis and treatment of precancerous diseases of the colon.

Keywords: malignant neoplasms of the colon, adenocarcinoma, adenoma, polyp, basal cell carcinoma, epidemiology, diagnosis, morphology, carcinogenesis

For citation: Leifer O.V., Ivanov I.V., Savchuk K.S., Korostelev M.Y. Colon oncology: issues of oncogenesis and epidemiology in Novgorod region // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.103-106. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).103-106](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).103-106)

Введение

В последние несколько лет в Российской Федерации фиксируется неуклонный рост выявления злокачественных новообразований толстого кишечника. Если рассмотреть статистику летальности в течение года с момента постановки диагноза злокачественного новообразования: для ободочной кишки в 2016 г. — 25,8%, 2017 г. — 25,3%, 2018 — 24,1%; для прямой кишки и ректосигмоидального соединений в 2017 г. — 22,5%, 2018 г. — 21,6%, 2019 г. — 21,1%, то можно наблюдать положительную динамику в снижении процента смертности от данной патологии, но количество летальных исходов остается довольно высоким. Установлено, что распространенность злокачественных новообразований ободочной кишки в России в 2019 г. в расчете на численность контингента больных на 100 000 населения составила 157,7 че-

ловек, в 2018 г. — 149,6 и в 2017 г. — 142,8. Злокачественные заболевания прямой кишки, ректосигмоидального соединения, ануса — 118,0 человек в 2019 г., в 2018 г. — 111,6 и в 2017 г. — 108,3. На рассматриваемую патологию приходится 10,2% всех типов опухолей в мире, и она является второй по распространенности причиной смерти от рака по данным ВОЗ: 880792 случаев за 2018 г. [1], в 2020 г. — 935000 случаев смерти [2]. Именно указанные данные становятся поводом для формирования в клинической медицине мнения о необходимости постоянно и своевременно проходить профосмотры, выделять и устранять факторы риска. Только в малой доле случаев причиной, индицирующей формирование новообразований, является генетическая предрасположенность, в большинстве случаев развитие злокачественных новообразований провоцирует образ жизни человека.

Этиология возникновения патологического процесса полипобразования рассматривает следующие причины.

1. Наличие известного синдрома: синдром Линча, семейный аденоматоз, дисплазия эпителия, муковисцидоз, синдром Пейтца-Еггерса, ювенильный полипоз [2].

2. Единично влияющие причины:

— хронические воспалительные заболевания толстого кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, геморрой [3];

— курение, употребление алкоголя;

— преобладание в рационе питания канцерогенов;

— ожирение, увеличение индекса массы тела, низкая физическая активность;

— сахарный диабет 2 типа и развитие инсулинорезистентности;

— качественный и количественный состав микробиоты;

— ультрафиолетовое и ионизирующее излучение [2].

Наследственный рак на данный момент подробно изучен и часто встречается как причина появления новообразований по родственной линии. Характерная закономерность выявлена и в диагностике новообразований толстого кишечника. При сборе анамнеза можно заметить, что на наличие генетической предрасположенности к развитию рассматриваемой патологии могут указывать: молодой возраст, первичная множественность новообразований, наличие сведений о семейных злокачественных поражениях органов желудочно-кишечного тракта, репродуктивной системы и др. Генетические мутации сочетаются с неблагоприятными факторами окружающей среды, что как раз и стимулирует появление полипов и их дальнейшую малигнизацию [1].

Рассматривая классификации опухолей толстого кишечника, следует выделить две обширные фракции возможных новообразований: доброкачественные и злокачественные.

Доброкачественные опухоли толстого кишечника располагаются в различных частях толстой кишки и, в отличие от злокачественных образований, не склонны к метастазированию в другие отделы организма и не представляют опасности для жизни человека. Группа доброкачественных образований имеет собственную, более узкую классификацию. Так, нераковые опухоли подразделяются на полипы, липомы, фибромы, лейомиомы и гемангиомы [4].

Несмотря на все возможные неудобства, которые могут доставить доброкачественные образования, злокачественные опухоли в плане опасного влияния на организм занимают лидирующую позицию.

Рассмотрим группу доброкачественных опухолей, которые при отсутствии должного лечения могут перейти в категорию злокачественных. Выделяют следующие типы полипов толстой кишки: аденоматозные полипы или аденомы; ювенильные полипы; гиперпластические полипы. Развитие аденом ободочной кишки характеризуется одним из самых значи-

тельным фактором риска формирования рака, аплазии в аденоме взаимосвязаны с ее размерами [5].

Морфологическое исследование удаленных полипов дает возможность различить гиперпластические полипы и аденомы (аденоматозные полипы) толстой кишки. Свойством малигнизации характеризуется последняя категория, в которой со временем происходит увеличение эпигенетических и генетических изменений, из-за чего развивается дисплазия, что приводит к формированию аденокарциномы. Поэтому степень дисплазии считают главным фактором малигнизации слизистой оболочки толстой кишки [1].

Принято считать процесс кишечного канцерогенеза как связь «аденома — карцинома», в результате которой спонтанно происходящие молекулярно-генетические дефекты определяют трансформацию нормальной слизистой оболочки кишечника в аденому, а аденому с тяжелой дисплазией со временем — в инвазивный рак [6].

Аденоматозные полипы являются наиболее опасными, так как способны к малигнизации. По морфологическому строению дифференцируют аденомы на тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые (виллезные опухоли). Последняя группа аденом чаще всего малигнизируется [5].

К аденомам относят также всех «представителей» группы так называемых зубчатых образований: гиперпластические полипы, зубчатые образования на широком основании (или сидячие зубчатые образования), традиционные зубчатые аденомы, но стоит отметить, что в результате малигнизации зубчатых неоплазий развивается «зубчатая аденокарцинома» [7].

Стоит отметить, что раковые опухоли толстой кишки можно классифицировать по типу роста, а также дифференцировать в соответствии с гистологической классификацией.

В зависимости от типа роста злокачественные образования толстого кишечника подразделяются на следующие виды:

— экзофитно-полиповидные опухоли, прорастающие в просвете толстой кишки;

— эндофитно-язвенные новообразования, которые отличаются внутриорганным характером роста, приводящего к изъязвлению;

— диффузно-инфильтративные, характеризующиеся внутристеночным распространением раковых клеток;

— аннулярные формы, которые приводят к сужению просвета кишки [2].

Гистологическая классификация рака толстой кишки включает в себя аденокарциномы, слизистые аденокарциномы, перстневидно-клеточные опухоли, плоскоклеточный рак, нейроэндокринные образования и первичную колоректальную форму.

Наиболее распространенным видом злокачественного образования является аденокарцинома, которая в свою очередь классифицируется по степеням дифференцировки. Высокодифференцированная аденокарцинома на 95% состоит из желез и внешне сходна с нормальной тканью, в связи с чем плохо подвергается диагностированию. Умеренно-дифференцированная аденокарцинома включает в

себя от 50% до 95% железистой ткани и наряду с высокодифференцированной является относительно благоприятной клинической формой. Низкодифференцированное образование включает в свой состав менее 50% желез. Данной форме опухоли присущи агрессивное течение и худший прогноз [8].

Отдельно следует выделить недифференцированное злокачественное новообразование. Данный вид рака является наиболее неблагоприятным, так как клетки структуры отличаются высоким полиморфизмом, а сама опухоль не имеет четких границ. Образованию свойственна инфильтрация кишечной стенки вкупе с быстрым агрессивным ростом и ранним метастазированием. [9].

Вторым наиболее часто встречающимся новообразованием толстого кишечника является слизистая аденокарцинома, где более 50% опухоли занимают «озера» внеклеточной слизи [10]. Если подобное новообразование содержит менее 50% внеклеточной слизи, то такая опухоль классифицируется как аденокарцинома со слизистым компонентом [11].

Злокачественное новообразование, где более 50% раковых клеток расположено изолированно и содержат в своем составе большое количество цитоплазматической слизи, называют перстневидноклеточным раком. Данный вид опухоли склонен к агрессивному и стремительному развитию и в большинстве случаев метастазирует как в ближайшие, так и в отдаленные органы [12].

К относительно редкому злокачественному образованию относится плоскоклеточный рак, наиболее распространенной областью локализации которого является прямая кишка. В его состав входят неороговевающие клетки, обладающие плоскоклеточной структурой. Из-за того, что химиотерапевтическое лечение плоскоклеточного рака не приносит желаемых результатов, для лечения данного вида опухоли применяют хирургические операции вкупе с лучевой терапией.

Самым редким злокачественным образованием толстого кишечника является нейроэндокринная опухоль, которая относится к группе редких эпителиальных новообразований. Заболеваемость данным видом рака составляет 5,25 случая на 1 миллион населения в год. Клетки рака обладают способностью продуцировать гормоны или другие биологически активные амины, так как происходят из клеток с нейроэндокринным фенотипом [13].

Цель исследования

1. Определить количество злокачественных новообразований в структуре общей онкологической заболеваемости.
2. Выявить динамику клинических случаев на примере Новгородской области.
3. Оценить структуру злокачественных новообразований толстой кишки.

Материалы и методы

Исследованы данные патологоанатомического отделения Новгородского областного клинического онкологического диспансера. Из прижизненного био-

птата были приготовлены гистологические препараты с использованием техники гистологического окрашивания гематоксилин-эозином с последующим микрокопированием и дифференцировкой типа новообразования.

Далее было проведено сравнение аналогичных показателей заболеваемости за 2017, 2018 и 2019 гг. с открытыми данными МНИОИ им. П.А. Герцена и МАИР.

Для анализа были выделены следующие типы новообразований толстой кишки: доброкачественные образования (8000/0), Аденома БДУ (8140/0), Аденокарцинома БДУ (8140/3), Тубулярная аденома БДУ (8211/0), Тубулярно-ворсинчатая аденома БДУ (8263/0).

Результаты и обсуждение

1. Анализ данных о поступивших за 3 года пациентах не выявил четкой тенденции к возрастанию или убыванию случаев возникновения новообразований. Так, за 2017 г. было выявлено 579 случаев. В 2018 г. данный показатель возрос до 750 случаев, однако уже в 2019 г. снова упал до 503 случаев.

2. Распределив данные по возрастным категориям, было выяснено, что риску возникновения злокачественного новообразования, подвержены люди в возрасте 50–80 лет. За 2017, 2018 и 2019 гг. было выявлено 474, 576 и 390 случаев колоректального рака соответственно. Наиболее часто опухоли возникали у людей в возрасте 60–70 лет. В данной группе было выявлено 217, 272, 180 случаев за 2017, 2018 и 2019 гг. соответственно.

3. Систематизация данных выявила, что наибольшая частота возникновения новообразований приходится на женщин — 63% за 2017 г., 58% — за 2018 г. и 56% — за 2019 г., тогда как мужчины находятся в меньшей зоне риска.

4. Наиболее часто встречающимся новообразованием является аденокарцинома БДУ (2017 г. — 177 случаев, 2018 г. — 135, 2019 г. — 88).

Выводы

Таким образом, анализ исследуемых данных указывает на динамическое выявление большого числа пациентов с колоректальными опухолями каждый год. Сложившаяся ситуация ставит задачу перед системой здравоохранения многих стран мира в необходимости разрабатывать программы, направленные на раннее выявление указанной патологии, а также развивать обширную сеть медицинских и исследовательских центров по оказанию быстрой и высококвалифицированной помощи.

Следует отметить большое значение следующих мероприятий:

1. Заболевание должно быть дополнительно изученным, чтобы иметь возможность распознавания ранней стадии, так как лечение болезни на ранней стадии более эффективное, чем на более поздней.
2. Скрининг является частью программы раннего выявления патологического процесса, но данная задача должна быть внесена в проекты здравоохранения (национальный, региональный) как регулярный

контроль над динамикой распространения онкологических заболеваний. Важно также свести к минимуму воздействие указанных ранее канцерогенных факторов среди населения на законодательном и санитарно-просветительском уровне.

3. Необходимо повышение качества колоноскопии, выполненной с целью скрининга колоректального рака и полипов, усовершенствование уровня специальной подготовки врачей-эндоскопистов и обновление технического оснащения эндоскопических отделений.

Одним из ключевых моментов в профилактике развития злокачественных новообразований толстой кишки является доступность регулярного контроля за пациентами с предраковыми заболеваниями у онкологов, проктологов, что позволяет своевременно диагностировать признаки малигнизации опухоли и провести необходимое лечение.

1. Донченко Д.В., Рагимов В.А., Дехисси Е.И., Станоевич У.С. Патогенетические аспекты предрака толстой кишки: ключ к решению проблемы колоректальной аденокарциномы [Электронный ресурс] // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2019. Т.19. №3. URL: http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v19/docs/donchenko_t3.pdf (дата обращения: 13.05.2021).
2. Дымочка М.А., Шахсуварян С.Б., Науменко Л.Л. и др. Колоректальный рак: значимость генетических факторов и клинических характеристик, классификация, диагностика, лечение, количественная оценка степени нарушений функций при медико-социальной экспертизе // Медико-социальные проблемы инвалидности. 2017. №3. С.28-38.
3. Онучина Е.В. Полипы желчного пузыря: современные подходы к диагностике и лечению // Терапевтический архив. 2021. Т.93. №1. С.100-107.
4. Шишкин М.А. Молекулярно-иммуногистохимическая характеристика пролиферации и апоптоза опухолевых клеток колоректальной аденокарциномы // Патология. 2018. Т.15. №1. С.49-56.
5. Ковтун Д.П., Аничков Н.М., Полушин О.Г. и др. Особенности патоморфологической диагностики колоректального рака в онкохирургической клинике (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. 2018. №1(33). С.59-67.
6. Сафиева А.К. Экспрессия CD 133 в колоректальных полипах // Гепатология и гастроэнтерология. 2017. Т.1. №1. С.37-40.
7. Нечипай А.М., Шишин К.В., Зобнина М.В. и др. Критерии диагностики зубчатой аденокарциномы толстой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. №3(127). С.47-50.
8. Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А. Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений // Злокачественные опухоли. 2016. №4. Спецвыпуск 1. С.81-86.

9. Munkholm P. et al. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Value of screening and 5-aminosalicylates // Digestion. 2006. Vol. 73. P. 11-19.
10. Корнева Ю.С., Украинцев Р.В. Морфологические особенности муцинозной аденокарциномы толстой кишки и их эмбриогенетические предпосылки // Тазовая хирургия и онкология. 2019. Т.9. №2. С.16-22.
11. Walsh J.M., Terdiman J.P. Colorectal cancer screening scientific review // JAMA. 2003. Vol.289. P.1288-1296.
12. Штабинская Т.Т., Басинский В.А., Ляликов С.А. Ангиогенез в аденокарциноме толстой кишки: монография. Гродно: ГрГМУ, 2018. 132 с.
13. Трифанов В.С. Нейроэндокринные опухоли толстой кишки [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2019. №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29259> (дата обращения: 26.05.2021).

References

1. Donchenko D. V., Rahimov, V. A., Dehisce E. I., Stanoevic U. S. Pathogenetic aspects of pre-cancer of the colon: the key to solving the problem of colorectal adenocarcinoma // Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. - Vol. 19, No. 3, Moscow, 2019.
2. Dymochka M. A., Shakhshuvaryan S. B., Naumenko L. L., Krasnovskaya E. S., Vertash O. Yu.
3. Onuchina E. V. gallbladder Polyps: current approaches to diagnosis and treatment // Therapeutic Archive. - Vol. 93, No. 1, Irkutsk, 2021.
4. Shishkin, M. A. Molecular and immunohistochemical characterization of proliferation and apoptosis of tumor cells of colorectal adenocarcinoma // Pathology. V.15, №1(42), Chelboksary, 2018.
5. Kovtun D. P., Anichkov N. M., Polushin O. G., Ponomareva E. V., Khrykov G. N. Features of pathologic and anatomical diagnostics of colorectal cancer in oncosurgical clinics (literature review). - № 1(33), Spb., 2018.
6. Safieva A. K. Expression of CD 133 in colorectal polyps / A. K. Safieva // Hepatology and gastroenterology. Vol.1, no.1, Baku, 2017.
7. Nepochipai A. M., K. V. Shishin, Zobnina M. V., Cherkasova, L. M., Mr. Krivopuskov V. A. diagnostic Criteria for serrated adenocarcinoma of the colon // Experimental and clinical gastroenterology. - No. 3, Moscow, 2016.
8. Nikipelova E. A., Kit O. I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E. Yu., Novikova I. A. Kolokancerogenesis: oncoimmunology of local changes // Malignant tumors. No.4, special issue 1, 2016.
9. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Value of screening and 5-aminosalicylates / P. Munkholm [et al.]. // Digestion. - 2006. - Vol. 73. - P. 11-19.
10. Kornev, Y. S., Ukrainian, R. V., Morphological features of mucinous adenocarcinoma of the colon and their abiogenetically background // Oncological Coloproctology. Vol.9, No.2, Smolensk, 2019.
11. Walsh J.M., Terdiman J.P. Colorectal cancer screening: scientific review // JAMA. 2003. V.289. P.1288-1296.
12. Shtabinskaya T. T., Basinsky V. A., Lyalikov S. A. Angiogenesis in colon adenocarcinoma, Grodno, 2018.
13. Trifanov V. S. Neuroendocrine tumors of the colon // Modern problems of science and education. No.5, Rostov-on-Don, 2019.

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

А.А.Марцияш, Е.В.Колмыкова, Л.А.Ласточкина, В.Г.Мозес, К.Б.Мозес, С.А.Зуева*, С.И.Елгина, Е.В.Рудаева

DYNAMICS OF CHANGES IN THE LIFE QUALITY OF PATIENTS IN THE EARLY POST-STROKE RECOVERY PERIOD

A.A.Martiyash, E.V.Kolmykova, L.A.Lastochkina, V.G.Mozes, K.B.Mozes, S.A.Zueva*, S.I.Elgina, E.V.Rudaeva

Кемеровский государственный медицинский университет, kafedrav@yandex.ru

** Кемеровская областная клиническая больница, Umo_kokb@mail.ru*

Предпринята попытка оценить динамику изменения качества жизни у пациентов в раннем восстановительном периоде после острого нарушения мозгового кровообращения. Сплошным методом было отобрано 142 пациента после ишемического инсульта, которые поступили из стационара на второй этап медицинской реабилитации. Все пациенты получали стандартизованный комплекс реабилитации, включающий в себя физические упражнения и физические методы. На 21 день и на 6 месяц от начала реабилитации оценивалась общемозговая симптоматика и качество жизни при помощи опросника NHP, Спилбергера—Ханина и медико-социологической анкеты. У большинства пациентов на 21 день от начала реабилитации наблюдалась положительная динамика снижения общемозговой симптоматики, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. При анкетировании NHP наиболее быстрый положительный эффект (на 21 день от ее начала) достигался только в показателе «болевые ощущения», однако в дальнейшем этот показатель статистически значимо не менялся; показатель «физическая активность» статистически значимо не менялся на протяжении всего периода наблюдения, а положительный эффект в остальных показателях NHP появился только на 6 месяце наблюдения. Медико-социологическая анкета также продемонстрировала отсроченный положительный эффект. По данным опросника Спилбергера—Ханина реактивная тревожность улучшалась на 21 день реабилитации, однако в дальнейшем этот показатель статистически значимо не менялся, тогда как личностная тревожность, являющаяся более устойчивым индикатором, демонстрировала отсроченный положительный эффект на 6 месяц наблюдения. Оценка качества жизни может существенно изменить наши представления об эффективности программ реабилитации у пациентов после инсульта. Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего изучения влияния программ медицинской реабилитации на качество жизни пациентов после инсульта.

Ключевые слова: инсульт, медицинская реабилитация, качество жизни

Для цитирования: Марцияш А.А., Колмыкова Е.В., Ласточкина Л.А., Мозес В.Г., Мозес К.Б., Зуева С.А., Елгина С.И., Рудаева Е.В. Динамика качества жизни у пациентов в раннем восстановительном периоде после инсульта // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.107-111. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).107-111](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).107-111)

Aim: to assess the dynamics of changes in the life quality of patients in the early recovery period after acute cerebrovascular accident. The method of continuous sampling was used to select 142 patients after ischemic stroke who were admitted from the hospital to the second stage of medical rehabilitation. All patients received a standardized rehabilitation package including physical exercises and physical methods. On the 21st day and 6th month from the beginning of rehabilitation, general cerebral symptoms and quality of life were assessed using the NHP questionnaire, Spielberger-Khanin questionnaire and a medical and sociological questionnaire. On the 21th day from the beginning of rehabilitation, the majority of patients showed a positive trend in the reduction of general cerebral symptoms, which persisted throughout the entire follow-up period. In the NHP survey, the most rapid positive effect (on the 21st day after its start) was achieved only in the "pain" indicator, but later this indicator did not change statistically significantly; The indicator "physical activity" did not change statistically significantly during the entire follow-up period, and a positive effect in the other NHP indicators appeared only at the 6th month of follow-up. The medical and sociological questionnaire also showed a delayed positive effect. According to the Spielberger-Hanin questionnaire, reactive anxiety improved on the 21st day of rehabilitation, but later this indicator did not change statistically significantly, while personal anxiety, which is a more stable indicator, showed a delayed positive effect on the 6th month of follow-up. Assessing the quality of life can significantly change our understanding of the effectiveness of rehabilitation programs in patients after stroke. The results obtained show the necessity of further studying the impact of medical rehabilitation programs on the quality of life of patients after stroke using a better study design.

Keywords: stroke, medical rehabilitation, life quality

For citation: Martiyash A.A., Kolmykova E.V., Lastochkina L.A., Mozes V.G., Mozes K.B., Zueva S.A., Elgina S.I., Rudaeva E.V. Dynamics of changes in the life quality of patients in the early post-stroke recovery period // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.107-111. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).107-111](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).107-111)

Острое нарушение мозгового кровообращения является актуальной проблемой современной медицины. В последнее десятилетие наблюдается рост заболеваемости и смертности от инсульта. По экспертным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболевание занимает второе место в мире среди причин смертности [1]. Рост заболеваемости инсультом во многом обусловлен старением населением развитых стран, увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний, ростом урбанизации населения, проблемами с экологией, увеличением потребления табака и алкоголя в развивающихся странах [2].

Помимо высокой смертности инсульт часто приводит к инвалидности пациентов. Так, например, в Российской Федерации сегодня проживает свыше одного миллиона человек, перенесших инсульт, при этом треть из них составляют лица трудоспособного возраста, к труду же возвращается только каждый четвертый больной [3]. Все это обуславливает необходимость совершенствования программ медицинской реабилитации у такой категории пациентов.

В настоящее время при оценке течения восстановительного периода после инсульта и эффективности программ медицинской реабилитации принято опираться не на определение частоты тех или иных симптомов заболевания, а использовать более интегративные методики, делающие акцент на субъективных ощущениях пациента, которые составляют общее понятие «качество жизни» [4]. Качество жизни является инструментом, позволяющим измерить многие стороны человеческого бытия и подробно отразить важные аспекты психического и физического состояния здоровья [5].

Все это определило *цель настоящего исследования*: оценить динамику изменения качества жизни у пациентов в раннем восстановительном периоде после острого нарушения мозгового кровообращения.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центра медицинской реабилитации Клинического консультативно-диагностического центра (Кемерово). Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266.

Всего было три визита. Во время первого визита сплошным методом было отобрано 142 пациента после ишемического инсульта, которые поступили из стационара на второй этап медицинской реабилитации. Критериями включения являлись: ишемический инсульт в анамнезе, информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие тяжелых когнитивных, двигательных и речевых нарушений. Все пациенты получали стандартизованный комплекс реабилитации комплекс, включающий в

себя физические упражнения (общетонизирующие и специальные упражнения для снижения тонуса спастических мышц) и физические методы (низкочастотная магнитотерапия, инфракрасная лазеротерапия, транскраниальная низкочастотная магнитотерапия, массаж) [6].

Второй визит осуществлялся на 21 день от начала реабилитации, третий визит — через 6 месяцев. До конца исследования дошло 128 пациентов (на третьем визите 14 выбыли без объяснения причины). На всех трех визитах оценивались симптомы инсульта, проводилось анкетирование пациентов при помощи опросника «Ноттингемский профиль здоровья» — Nottingham Health Profil (NHP), Спилбергера—Ханина и медико-социологической анкеты [7].

Первичным исходом исследования являлись результаты анкетирования пациентов на 21 день и на 6 месяцев от начала реабилитации. *Вторичным исходом* была частота общемозговой симптоматики на 21 день и на 6 месяцев от начала реабилитации.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6.0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости. Абсолютные значения описывались медианой (Me) и межквартильным интервалом, относительные величины — процентными долями. При сравнении количественных признаков двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты

В исследование вошли 142 пациента — 48% мужчин и 52% женщин. Средний возраст пациентов составил 58 (55;65) лет.

Динамика общемозговых симптомов у исследуемых пациентов представлена в табл.1, динамика показателей качества жизни пациентов — в табл.2.

Обсуждение

Несмотря на то, что инсульт является острым заболеванием, сопровождающие его осложнения в последующем нередко приобретают хроническое течение и являются причиной инвалидности [8]. Чаще всего инсульт приводит к проблеме с речью, ограничению физической активности, выпадению функции конечностей и как следствие — к сложности с удержанием предметов, локомоцией и самообслуживанием. Нередко пациенты остаются инвалидами на всю жизнь и нуждаются в постоянной медикаментозной и социальной поддержке. Все это делает инсульт «дорогой» проблемой — например, в Австралии средняя стоимость лечения пациента в течение первого года после инсульта составляет 14 361 доллар США [9].

Медицинская реабилитация остается важным инструментом, позволяющим снижать частоту инвалидизации после перенесенного инсульта. Тем не менее, существует ряд вопросов, на которые до сих

Таблица 1

Динамика общемозговых симптомов у исследуемых пациентов

Симптом	При поступлении		21 день			6 месяцев		
	n = 142		n = 142			n = 128		
	абс	%	абс	%	P1	абс	%	P2
Слабость	139	97	110	78	0,001	59	46	0,007
Головокружение	65	45	38	27	0,001	23	18	0,025
Шаткость	112	79	45	32	0,001	15	12	0,001
Утомляемость	134	95	51	36	0,001	20	16	0,001
Снижение памяти	73	52	37	26	0,001	14	11	0,004
Шум в голове	48	34	27	19	0,002	10	8	0,004

P1 — сравнение между пациентами при поступлении и на 21 день; P2 — сравнение пациентами на 21 день на 6 месяц.

Таблица 2

Динамика показателей качества жизни пациентов

Показатель	При поступлении		21 день		6 месяцев	
	n = 142		n = 142		n = 128	
	Me		Me	P1	Me	P2
Опросник NHP						
Энергичность	33,2 (26,1;38,6)		29,13 (24,9;31,2)	0,051	28,1 (19,7;32,8)	0,05
Болевые ощущения	27,1 (24,5;28,8)		24,1 (19,4;27,2)	0,045	19,2 (17,0;22,4)	0,054
Эмоциональные реакции	19,41 (15,7;21,6)		16,22 (12,3;20,2)	0,051	14,44 (17,6;19,5)	0,05
Сон	41,2 (35,5;47,2)		37,2 (32,3;41,3)	0,058	30,33 (21,4;36,1)	0,05
Социальная изоляция	32,8 (21,4;40,2)		25,1 (19,7;29,2)	0,051	24,3 (16,5;29,3)	0,048
Физическая активность	27,5 (21,9;33,8)		13,4 (4,3;22,4)	0,057	10,71 (3,8;19,7)	0,058
Медико-социологическая анкета						
Суммарный показатель КЖ	18,2 (14,1;19,8)		13,9 (6,3;17,3)	0,052	9,88 (3,7;11,6)	0,046
Опросник Спилбергера-Ханина						
Реактивная тревожность	34,1 (25,2;38,4)		27,7 (18,7; 33,2)	0,048	25,2 (19,9;27,5)	0,054
Личностная тревожность	43,11 (32,3;48,1)		44,21 (35,6;48,9)	0,055	40,42 (32,5;44,8)	0,044

P1 — сравнение между пациентами при поступлении и на 21 день; P2 — сравнение пациентами на 21 день на 6 месяц.

пор нет однозначного ответа, например: эффективна ли реабилитация в периоде «окна повышенной нейропластичности»? В какое время после инсульта наиболее оптимально начинать реабилитацию? Какие методики реабилитации обладают наилучшим эффектом и при каких вариантах поражения ЦНС? и т.п. [10].

Данные литературы показывают, что стандартные программы реабилитации в раннем периоде после инсульта помогают достаточно быстро и эффективно купировать симптомы неврологического дефицита у большинства пациентов, причем терапевтический эффект наблюдается длительное время [11]. В настоящем исследовании у большинства пациентов

на 21 день от начала реабилитации наблюдалась положительная динамика снижения общемозговой симптоматики, которая сохранялась на протяжении всего периода наблюдения.

В то же время при оценке эффективности программ медицинской реабилитации после инсульта многими исследователями делается акцент на исследовании качества жизни [12]. Несмотря на сложность оценки, качество жизни является интегративным индикатором, позволяющим более точно оценивать эффективность реабилитации в разных условиях, например при гендерных различиях, в странах с разными уровнями жизни и т.п. [13].

В настоящем исследовании использовались несколько анкет, позволяющих оценить качество жизни с разных сторон и показавших интересный феномен — по сравнению с клинической оценкой положительная динамика после медицинской реабилитации была более отсроченной.

Анкета NHR позволяет оценить, насколько симптомы заболевания влияют на качество жизни пациента. На фоне реабилитации наиболее быстрый положительный эффект (на 21 день от ее начала) достигался только в показателе «болевы́е ощущения», однако в дальнейшем этот показатель статистически значимо не менялся. Показатель «физическая активность» статистически значимо не менялся на протяжении всего периода наблюдения, а положительный эффект в остальных показателях NHR появился только на 6 месяце наблюдения.

Медико-социологическая анкета, разработанная в лаборатории клинической психологии ВКНЦ АМН СССР, определяет суммарный показатель физического и психического компонентов качества жизни больного и так же демонстрирует отсроченный положительный эффект.

Опросник Спилбергера—Ханина оценивает психический компонент качества жизни — уровень тревожности. Реактивная тревожность, показывающая ее уровень непосредственно в момент исследования, улучшалась на 21 день реабилитации, однако в дальнейшем этот показатель статистически значимо не менялся. В то же время личностная тревожность, являющаяся более устойчивым индикатором, демонстрировала отсроченный положительный эффект на 6 месяц наблюдения.

Выводы

Результаты исследования показывают, что оценка качества жизни может существенно изменить наши представления об эффективности программ реабилитации у пациентов после инсульта. С этических позиций дизайн настоящего исследования не включал группу сравнения, в которой пациенты после инсульта не получали бы медицинскую реабилитацию. Тем не менее, полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего изучения влияния программ медицинской реабилитации на качество жизни пациентов после инсульта, с использованием более качественного дизайна исследования.

1. Reeves M.J., Prager M., Fang J. et al. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke // *Stroke*. 2014. Vol.45. P.3083–3085. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006520>
2. Hui C., Tadi P., Patti L. Ischemic Stroke [Эл. ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997>.
3. Пирадов М. А., Максимова М.Ю., Танашян М.М. Инсульт/ Пошаговая инструкция. ГЭОТАР, 2019. 272 с.
4. Мозес В.Г. Диагностика и лечение варикозного расширения вен малого таза у женщин с синдромом хронических тазовых болей // *Боль*. 2006. № 1 (10). С.14–17.
5. Косых С.Л., Мозес В.Г. Опыт использования комбинированного антибиотика местного действия при неспецифическом бактериальном вульвовагините у девочек // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013. Т.13. №1. С.42–45.
6. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. М., 2017. 92 с.
7. Рассказова Е.И. Методы диагностики качества жизни в науках о человеке // *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология*. 2012. № 3. С. 95–107.
8. Persson J., Levin L.Å., Holmegaard L. et al. Stroke survivors' long-term QALY-weights in relation to their spouses' QALY-weights and informal support: a cross-sectional study // *Health Qual Life Outcomes*. 2017. V.15(1). Article number: 150. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0724-7>
9. Fryer C.E., Luker J.A., McDonnell M.N., Hillier S.L. Self management programmes for quality of life in people with stroke // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 8. Article number: CD010442. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010442.pub2.10>
10. Coleman E.R., Moudgal R., Lang K. et al. Early Rehabilitation After Stroke: a Narrative Review // *Curr Atheroscler Rep*. 2017. V.19(12). Article number: 59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0686-6>
11. Reverté-Villarroya S., Dávalos A., Font-Mayolas S. Coping Strategies, Quality of Life, and Neurological Outcome in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy after an Acute Ischemic Stroke // *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Vol.17 (17). Article number: 6014. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17176014>
12. Wardah Khalid, Shafquat Rozi, Tazeen Saeed Ali et al. Quality of life after stroke in Pakistan // *BMC Neurol*. 2016. V.16. Article number: 250. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0774-1>
13. Labberton A.S., Augestad L.A., Thommessen B., Barra M. The association of stroke severity with health-related quality of life in survivors of acute cerebrovascular disease and their informal caregivers during the first year post stroke: a survey study // *Qual Life Res*. 2020. V.29(10). P.2679–2693. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11366-020-02516-3>

References

1. Reeves M. J., Prager M., Fang J., et al. Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke*, 2014, v.45. p.3083–3085. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006520
2. Hui C., Tadi P., Patti L. Ischemic Stroke, 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. PMID: 29763173.
3. Piradov M. A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Insult' Poshagovaya instruksiya. [Stroke Step-by-step guidance]. Moscow, GEOTAR, 2019.
4. Mozes V.G. Diagnostika i lechenie varikoznogo rasshireniya ven malogo taza u zhenshchin s sindromom khronicheskikh tazovykh boley [Diagnosis and treatment of pelvic varicose veins in women with chronic pelvic pain syndrome]. *Bol'*, 2006, no.1 (10), pp.14–17.
5. Kosykh S.L., Mozes V.G. Opyt ispol'zovaniya kombinirovannogo antibiotika mestnogo deystviya pri nespetsificheskom bakterial'nom vul'vovaginite u devochek [Use of combined local antibiotic for nonspecific bacterial vulvovaginitis in girls]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*, 2013, vol.13, no.1, pp.42–45.
6. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s ishemicheskim insultom i tranzitornymi ishemicheskimi atakami [Clinical guidelines on the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks]. Moscow, 2017. 92 p.

7. Rasskazova E.I. Metody diagnostiki kachestva zhizni v nau-
kakh o cheloveke [Methods of diagnostics of quality of life in
human sciences]. Vestnik Moskovskogo universiteta. Series
14: Psikhologiya, 2012, no.3, pp. 95-107.
8. Persson J., Levin L.Å, Holmegaard L., et al. Stroke survivors'
long-term QALY-weights in relation to their spouses' QALY-
weights and informal support: a cross-sectional study. Health
Qual Life Outcomes, 2017, vol.15(1), pp.150. DOI:
10.1186/s12955-017-0724-7.
9. Self management programmes for quality of life in people
with stroke. Cochrane Database Syst Rev., 2016, vol.
2016(8), pp.10442. DOI: 10.1002/14651858.CD010442.pub2
10. Elisheva R. Coleman, Moudgal R., Lang K. et al. Early Reha-
bilitation After Stroke: a Narrative Review. Curr Atheroscler
Rep., 2017, v.19(12), p.59. DOI: 10.1007/s11883-017-0686-6
11. Reverté-Villarroya S., Dávalos A., Font-Mayolas S. Cop-
ing Strategies, Quality of Life, and Neurological Outcome
in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy after
an Acute Ischemic Stroke. Int J Environ Res Public
Health, 2020, volume 17 (17), pp.6014. DOI:
10.3390/ijerph17176014
12. Khalid W., Rozi Sh., Tazeen Saeed Ali, et al. Quality of life
after stroke in Pakistan. BMC Neurol., 2016, vol.16, p.250.
DOI: 10.1186/s12883-016-0774-1
13. Labberton A.S., Augestad L.A., Thommessen B., et al. The
association of stroke severity with health-related quality of
life in survivors of acute cerebrovascular disease and their in-
formal caregivers during the first year post stroke: a survey
study. Qual Life Res. 2020; vol.29(10), pp.2679–2693. DOI:
10.1007/s11136-020-02516-3

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА



УДК 616.12

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).112-116](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).112-116)

МОРФО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСИММЕТРИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИХ ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИИ

Ю.Г.Гаевский, В.Р.Вебер, В.М.Захарова

MORPHO-HEMODYNAMIC ASYMMETRIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND THEIR POSSIBLE IMPACT ON HYPERTENSION PATHOGENESIS

Yu.G.Gaevsky, V.R.Veber, V.M.Zakharova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, gaevskiy@yandex.ru

В работе оценена возможность использования ультразвукового исследования для изучения морфофункциональных особенностей позвоночных артерий у пациентов с гипертонической болезнью. С этой целью проведено ультразвуковое дуплексное сканирование позвоночных артерий у 279 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I и II стадий (149 пациентов с АГ I стадии и 130 — с АГ II стадии). В контрольную группу вошли 196 лиц с нормальными значениями артериального давления. Дуплексное исследование включало изучение показателей гемодинамики позвоночных артерий (ПА): пиковой систолической скорости кровотока, индекса периферического сопротивления (ИС); пульсационного индекса (ПИ), диаметра левой и правой ПА, асимметрии диаметра ПА, объемного кровотока. Реактивность ПА оценивалась путем реакции показателей гемодинамики на повороты головы. Выраженность фиброза мышечной муфты, окружающей ПА в сегментах C5–C6 шейного отдела позвоночника, оценивалась по 4 степеням (от 0 до 3). В ходе исследования выявлены различия в данных морфологии позвоночных артерий, а также ультразвуковых показателях мышечной муфты, окружающей ПА в сегментах C5–C6, а наибольшие различия наблюдались в показателях реактивности ПА на повороты головы (ИС и ПИ). Результаты исследования показали, что ранние изменения мышечной муфты, окружающей ПА в сегментах C5–C6, приводят по мере дальнейшей травматизации сосудов и симпатических волокон ПА при вращении головой к изменениям диаметров позвоночных артерий и их реактивности. Показатели реактивности в значительно большей степени выражены со стороны левой ПА и нарастают по мере прогрессирования ГБ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, позвоночные артерии, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных сосудов шеи, сосудистая реактивность

Для цитирования: Гаевский Ю.Г., Вебер В.Р., Захарова В.М. Морфо-гемодинамические асимметрии у больных артериальной гипертензией и их возможная роль в патогенезе гипертонии // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.112-116. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).112-116](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).112-116)

To evaluate the prospects of duplex Doppler ultrasound for studying morphofunctional features of vertebral arteries, we investigated duplex Doppler ultrasound scanning of vertebral arteries in 279 patients with stages 1–2 arterial hypertension (149 patients with stage 1 hypertension and 130 patients with stage 2 hypertension). The control group included 196 subjects with normal blood pressure values. Duplex Doppler ultrasound included the following hemodynamic parameters of vertebral arteries: peak systolic velocity, pulsatility index, resistance index, and also the asymmetry of vertebral arteries diameters — the ratio of the diameter of the left vertebral artery to the diameter of the right vertebral artery; volumetric blood flow. The reactivity of the vertebral arteries was studied by assessing the response of hemodynamic parameters to head rotation. The severity of muscle sleeve fibrosis surrounding the vertebral arteries in the C5–C6 segments of the cervical spine was evaluated at 4 degrees (from 0 to 3). The study found differences in the morphology of the vertebral arteries as well as the ultrasound parameters of the muscle sleeve surrounding the vertebral arteries in the C5–C6 segments but the greatest differences were observed precisely in the indicator of the reactivity of the vertebral arteries on head rotation. Reactivity indicators were expressed as changes in the parameters of pulsatility index and resistance index. The results of the study showed that early changes in the muscle sleeve surrounding the vertebral arteries in the C5–C6 segments lead to changes in the diameters of the vertebral arteries and their reactivity during further traumatization of vessels and sympathetic fibers caused by rotation of the head. Reactive indicators express to a far greater degree on the left vertebral artery and their progression increase with the progression of hypertension occurred.

Keywords: arterial hypertension, vertebral arteries, ultrasound duplex scanning of the main neck vessels, vascular responsiveness

For citation: Gaevsky Yu.G., Veber V.R., Zakharova V.M. Morpho-hemodynamic asymmetries in patients with arterial hypertension and their possible role in the pathogenesis of hypertensive disease // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.112-116. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).112-116](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).112-116)

Артериальная гипертензия (АГ) и шейный спондилез являются распространенными заболеваниями, при этом механизм взаимосвязи между ними не изучен.

В настоящее время 1,13 млрд людей в мире страдают артериальной гипертензией (АГ), которая является ведущей глобальной причиной сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. Общая распространенность АГ у взрослых составляет около 30-45% в мире [2] и около 40% в РФ [3].

Шейный спондилез также является распространенным заболеванием, на которое приходится 2% всех госпитализаций. Термин «спондилез» (греч. «позвонок») означает общий термин для неспецифических, дегенеративных изменений позвоночника [4]. Однако в настоящее время доказано, что в патологический процесс вовлекаются не только хрящ, но и связки, капсула, синовиальная оболочка и околоствовые мышцы [5,6].

Пятнадцать лет назад мы впервые приобрели современный УЗ-прибор с возможностью дуплексного исследования сосудов. Начав исследование позвоночных артерий у больных с артериальной гипертензией, уже тогда обнаружили некие интересные особенности, отличавшие здоровых лиц и больных АГ различных стадий. В последующие годы и до сих пор мы тщательно изучали все это. В результате было выполнено большое исследование [7-12].

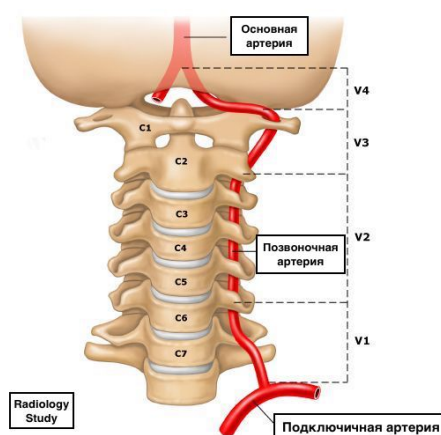


Рис. 1. Сегменты позвоночной артерии

Было проведено дуплексное исследование магистральных сосудов шеи на УЗ сканере SonoScape SSI 1000 с детальным изучением кровотока по позво-

ночным артериями (ПА): в экстракраниальном отделе во втором сегменте (V2) — в канале отверстий поперечных отростков от C5-C6 до второго шейного позвонка и в четвертом сегменте (V4) [13,14].

Было обследовано 475 человек в возрасте от 13 до 87 лет: группа контроля составила 196 человек, группа АГ 1 стадии — 149 человек, группа АГ 2 стадии — 130 человек. Стадия артериальной гипертензии определялась в соответствии с рекомендациями МЗ РФ [15].

Дуплексное исследование включало изучение показателей гемодинамики позвоночных артерий (ПА): пиковой систолической скорости кровотока, индекса периферического сопротивления (ИС); пульсационного индекса (ПИ), диаметра левой и правой ПА, асимметрии диаметра ПА, объемного кровотока (рис.1).

Реактивность ПА оценивалась путем реакции показателей гемодинамики на повороты головы.

Выраженность фиброза мышечной муфты, окружающей ПА в сегментах C5-C6 шейного отдела позвоночника, оценивалась по 4 степеням (от 0 до 3). Данная градация введена нами (рис.2).

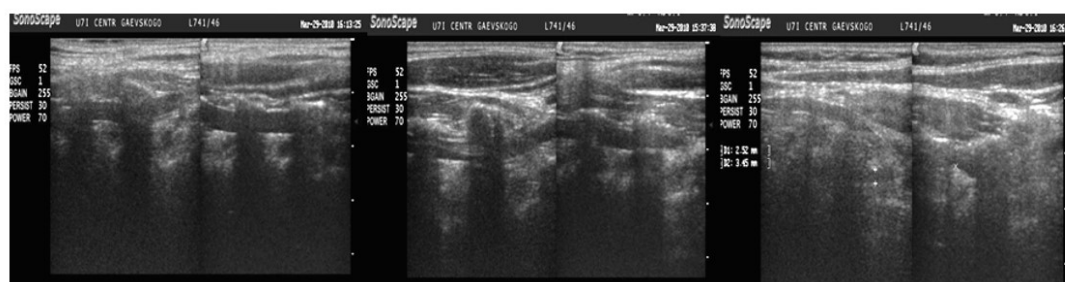
Обращало на себя внимание преобладание среди пациентов с гипертонической болезнью выраженного фиброза мышечных муфт в C4-C5 сегменте шейного отдела позвоночника.

Исследование феномена фиброза в возрастном аспекте показало, что выраженные изменения в 3 балла редко наблюдались у здоровых лиц до 30 лет: справа — 2,1 %, слева — 0%. У здоровых лиц 30-49 лет частота резко нарастала: справа — 17,7%, слева — 13,9%. У здоровых лиц старше 50 лет: справа — 34,1 %, слева — 28,4%.

У пациентов с АГ 1: справа — 44,7%, слева — 42,1. У больных с АГ 2: справа — 48,4%, слева — 22,2%. В контрольной группе сравнения в целом: справа — 33,2%, слева — 26,2%.

Обращала на себя внимание асимметрия выраженности фиброза в группе пациентов с артериальной гипертензией. Мы сравнили частоту асимметрий более чем в один балл у больных и здоровых лиц. В группе контроля этот процент равнялся 37,4%, в группе пациентов с АГ 1 — 50%, а у пациентов с АГ 2 — 61,1%.

У больных АГ 1 частота широких левых ПА незначительно нарастала по сравнению с контрольной группой, но в группе пациентов с АГ 2 частота этих изменений была значительной.



1 степень

2 степень

3 степень

Рис.2. Локальный фиброз муфт шейных межпозвоночных мышц (собственные данные)

Частота лиц с широкой левой позвоночной артерией (диаметр больше 4 мм) в группе контроля составляла 16,4%, в то время как в группе больных с АГ 1 — 34,3% и в группе больных с АГ 2 — 41,2%.

Мало отличалась частота широких правых ПА, скорее, преобладала у контрольной группы. Количество лиц с широкой правой позвоночной артерией (диаметр больше 4 мм) наоборот, преобладало среди группы контроля — 16,4%; уменьшалось у больных с АГ 1 — 10,1% и у больных с АГ 2 — 6,5%.

Частота узких левых ПА существенно не отличалась в исследуемых группах. Частота лиц с узкой левой позвоночной артерией (диаметр меньше 3,0 мм) была представлена примерно одинаково — около 2%.

Частота узких правых ПА значительно отличалась у здоровых и больных. Число больных с узкими правыми позвоночными артериями (диаметр меньше 2,5 мм) было выше в группе больных с АГ 1 (22,6%) и значительно выше — с АГ 2 (52,2%).

Частота асимметрии диаметра ПА с преобладанием левой стороны также наблюдалась у пациентов с артериальной гипертензией.

Асимметрия диаметра позвоночных артерий (соотношение диаметров) $\geq 1,4$, как правило, с преобладанием диаметра левой позвоночной артерии имела такую же закономерность: 1,7% — группа контроля, 41,9% — АГ 1, 69,9% — АГ 2.

Таким образом, дуплексное исследование ПА у больных АГ и здоровых лиц позволило выявить показатели, характерные для АГ (представлены по степени значимости различий для групп контроля и АГ 2):

- 1) асимметрия диаметра ПА $\geq 1,4$ ($p = 0,0001$);
- 2) диаметр правой ПА $\leq 2,5$ мм ($p = 0,0001$);
- 3) пиковая систолическая скорость кровотока левой ПА ≤ 30 см/сек ($p = 0,0032$);

4) асимметрия пиковой систолической скорости кровотока $\geq 1,5$ ($p < 0,001$);

5) асимметрия объемного кровотока $\geq 2,0$ ($p < 0,001$);

6) асимметрия конечной диастолической скорости кровотока $\geq 1,5$ ($p < 0,001$).

Пиковая систолическая скорость кровотока левой ПА ≤ 30 см/сек была отмечена у 1% здоровых лиц и у 3% и 15% в группах АГ 1 и АГ 2 стадии соответственно. Асимметрия пиковой систолической скорости кровотока $\geq 1,5$ была у 9% лиц в контрольной группе, у 29% — в группе АГ 1 стадии и у 42% — в группе АГ 2 стадии.

Асимметрия объемного кровотока $\geq 2,0$ со значительным преобладанием слева наблюдалась в 15% в группе контроля, в 17% — в АГ 1 и в 50% — в группе АГ 2. В 16% в группе контроля, в 31% — в группе АГ 1 и в 47% — в группе АГ 2 была выявлена асимметрия конечной диастолической скорости кровотока $\geq 1,5$.

Таким образом, можно обрисовать «гемодинамический портрет» при артериальной гипертензии: малый диаметр правых ПА и большой диаметр левых ПА, наличие показателя соотношения диаметров ПА $\geq 1,4$ с явным преобладанием диаметра левой ПА, асимметрия пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока $\geq 1,5$ и асимметрия объемного кровотока $\geq 2,0$.

У нас возникла рабочая гипотеза, что с возрастом нарастает нагрузка на шейный отдел позвоночника, что приводит к раннему фиброзу межпозвоночных сосудистых муфт. Это приводит к уменьшению диаметра правой позвоночной артерии, ее спазму и снижению минутного кровотока в правой ПА. Далее компенсаторно возникает расширение левой ПА. При этом ее трение в муфте увеличивается, что ведет к реактивной артериальной гипертензии (рис.3).



Рис.3. Общая схема патогенеза синдрома артериальной гипертензии при фиброзе муфт позвоночных артерий в сегменте C5-C6 (собственные данные)

С учетом того, что частота фиброза муфт нарастает с возрастом, происходит все больше и больше стабилизация АГ.

Следовательно, можно выделить признаки вертеброгенной стабилизации артериального давления:

- преобладание диаметра левой ПА над правой;

- снижение объемного кровотока в правой ПА и максимальной скорости кровотока меньше 30 см/с;

- фиброз муфты левой и правой ПА больше первой степени;

- увеличение объемного кровотока по левой ПА и снижение по правой ПА;

- дальнейшее увеличение диаметра левой ПА.

Также была изучена реактивность ПА путем проведения измерения до и после поворотов головы и исследованы степени фиброза мышечной муфты позвоночных артерий в сегменте C5-C6 шейного отдела позвоночника, которая была оценена нами по 7 степеням (от 0 до 6).

Кроме того, было обследовано 196 здоровых лиц и 279 пациентов АГ 1-2 стадии (149 АГ 1 и 130 АГ 2). Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту (от 18 до 80 лет). Пациенты АГ 3 были исключены из исследования.

По данным QQ-анализа, практически все показатели имели распределения, отличные от нормального, поэтому при проверке гипотез использовался непараметрический критерий Манна—Уитни для анализа данных.

Для сравнения пропорций был использован точный критерий Фишера в тех случаях, когда число единиц наблюдения в одной из ячеек таблицы сопряженности было менее пяти, и z -критерий для разности двух долей в остальных случаях.

Корреляционный анализ также позволил выявить показатели, характерные для АГ (представлены по степени значимости различий для групп контроля и АГ 2):

- асимметрия диаметра ПА $\geq 1,4$ ($p = 0,0001$);

- диаметр правой ПА $\leq 2,5$ мм ($p = 0,0001$);

- пиковая систолическая скорость кровотока левой ПА ≤ 30 см/сек ($p = 0,0032$);

- асимметрия пиковой систолической скорости кровотока $\geq 1,5$ ($p < 0,001$)

- асимметрия объемного кровотока $\geq 2,0$ ($p < 0,001$);

- асимметрия конечной диастолической скорости кровотока $\geq 1,5$ ($p < 0,001$).

Таким образом, пациентов с АГ и здоровых лиц отличало:

- большая степень фиброза межпозвоночных муфт, которая была особенно выражена у больных АГ 2.

- сосудистая реактивность: более высокий уровень реактивности наблюдался в группе АГ 1 стадии, а самый большой в группе АГ 2 стадии по сравнению с контрольной группой.

- реактивность левой позвоночной артерии была выше, чем правой.

В чем ценность изучения найденных нами маркеров?

1. Наличие данных маркеров позволяет предполагать участие позвоночных артерий в патогенез артериальной гипертензии.

2. Позволяет в динамике наблюдать за патогенезом этих отклонений.

3. Возможно, позволит прогнозировать развитие АГ в будущем.

В ходе проведенных исследований было обнаружено, что реакция показателей сосудистого тонуса на повороты головы различная у пациентов с АГ и у здоровых лиц. Реакция также зависит и от других показателей, таких как степень фиброза мышечной муфты, окружающей позвоночные артерии и степени асимметрии диаметра ПА. Таким образом, мы пришли к выводу о тесной связи АГ с состоянием ПА.

Исследователи, работающие с артериальной гипертензией, всегда отмечали одну особенность больных с гипертонией — асимметрию левой и правой половины тела: в вегетативном отношении, в сосудистом тонусе, разном артериальном давлении на обеих руках, различия в зонах Захарьина—Геда, зонах повышенной потливости.

Заключение

Асимметрия морфо-гемодинамических показателей тесно связана с артериальной гипертонией и, возможно, имеет патогенетическую основу.

Иначе говоря, асимметрия гемодинамических показателей является возможной причиной артериальной гипертензии, стабилизируя и усиливая ее. Учитывая связь симпатических нервов с позвоночными артериями, особенно левой позвоночной артерии со звездчатым симпатическим ганглием.

Причем большую роль в этом играют особенности взаимоотношения симпатических и парасимпатических влияний. В результате этого исследования у нас возникла гипотеза, что эти факты формируются тем, что заранее генетически определяется степень вегетативной асимметрии левой и правой стороны.

Преобладание с правой стороны приводит к ранним изменениям — трофическим нарушениям в позвоночнике, которое впервые начинает проявляться вегетативной дисфункцией: жалобами на кардиалгию, тахикардию, сердцебиению, одышку, снижение толерантности к психофизическим нагрузкам.

Эти изменения воздействуют на симпатические нервы, опутывающие позвоночные артерии, особенно с правой стороны. Другими словами, основу вегетативной дисфункции составляют эти изменения, которые в последующем дают толчок к вегетативным сдвигам — изменению диаметра позвоночных артерий и развитию АГ, особенно изменение левого вегетативного нерва и звездчатого ганглия, связанных с регуляцией работы сердца — частоты сердечных сокращений, ударного и минутного объемов.

Это приводит к стабилизации артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда и появлению ранних атеросклеротических изменений в сосудах сердца.

1. Lawes C.M., Hoorn S. Vander, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 // *The Lancet*. 2008. V.371. Issue 9623. P.1513-1518. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60655-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60655-8)
2. Egan M.B. The prevalence and control of hypertension in adults [Эл. ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/the-prevalence-and-control-of-hypertension-in-adults> (дата обращения: 08.05.2021).
3. Чазова И.Е., Ошчепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Артериальная гипертензия у взрослых. М.: Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2016. 70 с.
4. Robinson J., Kothari M.J. Clinical features and diagnosis of cervical radiculopathy [Эл. ресурс]. URL: <https://www.clinical-features-and-diagnosis-of-cervical-radiculopathy> (дата обращения: 08.05.2021).
5. Bijlsma J.W.J., Berenbaum F., Lafeber F.P.J.G. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice // *The Lancet*. 2011. № 9783 (377). P.2115–2126.
6. Doherty M. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis> (дата обращения: 08.05.2021).
7. Гаевский Ю.Г., Филина Е.В., Красникова О.П. и др. Дуплексное исследование позвоночных артерий у больных с артериальной гипертензией // *Российский медицинский журнал*. 2010. № 2. С. 9–14.
8. Гаевский Ю.Г., Копина М.Н., Чуваков Г.И. и др. Локальный фиброз шейных межпозвоночных мышц и его связь с диаметром и кровотоком позвоночных артерий у здоровых и больных артериальной гипертензией. // *Российский медицинский журнал*. 2013. № 1. С. 28-30.
9. Гаевский Ю.Г., Захарова В.М., Ярослав И.В. и др. Морфогемодинамические маркеры позвоночных артерий у пациентов артериальной гипертензией // *Вестник НовГУ*. 2018. №108(2). С.36-38.
10. Гаевский Ю.Г., Вебер В.Р., Захарова В.М. и др. Ультразвуковые особенности морфологии второго сегмента позвоночных артерий и их гемодинамики у здоровых лиц и у пациентов с различными стадиями артериальной гипертензии // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. №1 (10). С.33-38.
11. Гаевский Ю.Г., Копина М.Н., Захарова В.М. Роль дуплексного исследования позвоночных артерий в выяснении причин головокружений у больных с гипертонической болезнью // *Актуальные проблемы современной медицины: республиканский межвузовский научно-практический сборник*. 2016. №18. С.103-111.
12. Гаевский Ю.Г., Вебер В.Р., Захарова В.М. и др. Морфогемодинамические особенности и возможная роль позвоночных артерий в патогенезе гипертонической болезни // *Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации: сб. науч. ст. по мат. Всерос. науч.-практ. конф. Великий Новгород, 28–29 ноября 2019 г. В.Новгород: НовГУ, 2020. С.20-25.*
13. Калашников В.И. Применение ультразвуковой доплерографии с функциональными нагрузками в диагностике и контроле лечения синдрома позвоночной артерии // *Международный неврологический журнал*. 2011. №1(39). С.74-78.
14. Сафронова, О.А. Ненарочнов С.В., Морозов В.В. Возможности ультразвуковой диагностики при синдроме позвоночной артерии // *Фундаментальные исследования*. 2011. №3(10). С.553–557.
15. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т.25. №3. С.149-218. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
3. Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Arterial'naya gipertoniya u vzroslykh [Arterial hypertension in adults]. Moscow, Rossiyskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noy gipertonii Publ., 2016, 70 p.
4. Robinson J., Kothari M.J. Clinical features and diagnosis of cervical radiculopathy. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-cervical-radiculopathy> (accessed: 08.05.2021).
5. Bijlsma J.W.J., Berenbaum F., Lafeber F.P.J.G. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *The Lancet*, 2011, no.9783 (377), pp.2115–2126.
6. Doherty M. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-osteoarthritis> (accessed: 08.05.2021).
7. Gaevskiy Yu.G., Filina E.V., Krasnikova O.P. Dupleksnoe issledovanie pozvonochnykh arteriy u bol'nykh s arterial'noy gipertenziei [Duplex study of vertebral arteries in patients with arterial hypertension]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, no.2, pp.9–14.
8. Gaevskiy Yu.G., Kopina M.N., Chuvakov G.I. Lokal'nyy fibroz sheynykh mezhpозvonkovykh myshts i ego svyaz' s diametrom i krovotokom pozvonochnykh arteriy u zdorovykh i bol'nykh arterial'noy gipertoniei [The local fibrosis of cervical intervertebral muscles and its relationship with diameter and blood flow of vertebral arteries in healthy and ill patients with arterial hypertension]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*, 2013, no.1, pp.28–30.
9. Gaevskiy Yu.G., Zakharova V.M., Yarosvet I.V. Morfogemodinamicheskie markery pozvonochnykh arteriy u patsientov arterial'noy gipertenziei [Morphogemodynamic markers of vertebral arteries in patients with arterial hypertension]. *Vestnik NovSU*, 2018, no.2, pp.36–38.
10. Gaevskiy Yu.G., Veber V.R., Zakharova V.M., et al. Ul'trazvukovye osobennosti morfologii второго сегмента pozvonochnykh arteriy i ikh gemodiamiki u zdorovykh lits i u patsientov s razlichnymi stadiyami arterial'noy gipertenzii [Some of the ultrasound features of the second segment of the vertebral arteries and their hemodynamics parameters in healthy persons and in patients with different stages of arterial hypertension]. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2019, vol.1, pp.33-38. DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-1-33-38>
11. Gaevskiy Yu.G., Kopina M.N., Zakharova V.M. Rol' dupleksnogo issledovaniya pozvonochnykh arteriy v vyyasnenii prichin golovokruzheniy u bol'nykh s gipertonicheskoy bolezn'yu [The role of duplex study of vertebral arteries in identifying the causes of vertigo in patients with hypertension]. Coll. of papers "Aktual'nye problemy sovremennoy meditsiny" [Current problems of modern medicine], 2016, no.18, pp.103–111.
12. Gaevskiy Yu.G., Veber V.R., Zakharova V.M. Morfogemodinamicheskie osobennosti i vozmognnaya rol' pozvonochnykh arteriy v patogeneze gipertonicheskoy bolezni [Morpho-hemodynamic features and the possible role of vertebral arteries in the pathogenesis of hypertension]. Proc. of "Aktual'nye voprosy fundamental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii" [Topical questions of fundamental, clinical medicine, and pharmacy]. Velikiy Novgorod, NovSU Publ., 2020, pp.20-25.
13. Kalashnikov V.I. Primenenie ul'trazvukovoy dopplerografii s funktsional'nymi nagruzkami v diagnostike i kontrole lecheniya sindroma pozvonochnoy arterii [Usage of Doppler ultrasonography with functional tests for diagnostics and treatment control of the vertebral artery syndrome]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal*, 2011, no.1 (39), pp.74-78.
14. Safronova O.A., Nenarochnov S.V., Morozov V.V. Vozmozhnosti ul'trazvukovoy diagnostiki pri sindrome pozvonochnoy arterii [Possibilities of ultrasound diagnostics in vertebral artery syndrome]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011, no.3 (10), pp.553–557.
15. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. 2020 Clinical guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*, 2020, vol.25 (3), pp.149-218.

References

1. Lawes C.M., Vander H.S., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*, 2008, Vol.371, No.9623, pp.1513-1518.
2. Egan M.B. The prevalence and control of hypertension in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-prevalence-and-control-of-hypertension-in-adults> (accessed: 08.05.2021).

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

М.Д.Кашаева*, А.В.Прошин***, Т.К.Дубовая***, Л.Г.Прошина*, К.В.Гаврилова*

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES IN MECHANICAL JAUNDICE NON-TUMOR ETIOLOGY

M.D.Kashaeva*, A.V.Proshin***, T.K.Dubovaya***, L.G.Proshina*, K.V.Gavrilova*

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kashaevamrd@mail.ru

**Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва

***Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, Москва

Проведен анализ клинических данных 457 больных, находившихся на лечении по поводу механической желтухи неопухолевой этиологии. В зависимости от продолжительности желтухи все больные разделены на две группы: 1 — с длительностью холестаза до 10 дней; 2 — с желтухой до 3-6 недель. Всем больным выполняли общий анализ крови с определением количества тромбоцитов по Фонио, изучены показатели гомеостаза, гемостаза, эндогенной интоксикации, параметры реологических свойств крови. Функциональное состояние печени оценивали по результатам биохимических исследований крови. Выявлено, что при механической желтухе на фоне нарушений липидного обмена и эндогенной интоксикации наблюдается повышение вязкости, агрегационной способности эритроцитов, снижение их деформируемости, свертывающего потенциала и повышение фибринолитической активности крови. Повышение фибринолитической активности крови свидетельствует о риске возникновения в послеоперационном периоде кровотечений, а снижение — тромботических осложнений. Более выражены все эти изменения у больных второй группы с длительной механической желтухой, когда наряду с холестатическими развиваются и прогрессируют цитолитические процессы. Поэтому в плане профилактики обнаруженных нарушений и их своевременного лечения большое значение имеет выявление с помощью лабораторных исследований скрытых механизмов развития осложнений. Предоперационная комплексная, консервативная терапия должна быть направлена на коррекцию нарушений агрегатного состояния крови и функций печени.

Ключевые слова: механическая желтуха, показатели гомеостаза, эндогенной интоксикации, гемостаза, параметры реологических свойств крови

Для цитирования: Кашаева М.Д., Прошин А.В., Дубовая Т.К., Прошина Л.Г., Гаврилова К.В. Клинико-лабораторные исследования при механической желтухе неопухолевой этиологии // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С. 117-123. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).117-123](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).117-123)

The analysis of clinical data of 457 patients who were treated for obstructive jaundice of non-neoplastic etiology was carried out. Depending on the duration of jaundice, all patients are divided into two groups: 1 — with cholestasis duration up to 10 days; 2 — with jaundice up to 3-6 weeks. All patients underwent a general blood test with the determination of the number of platelets according to Fonio, the indices of homeostasis, hemostasis, endogenous intoxication; parameters of the rheological properties of blood were studied. The functional state of the liver was assessed by the results of biochemical blood tests. It was revealed that with obstructive jaundice against the background of lipid metabolism disorders and endogenous intoxication, an increase in the viscosity, aggregation ability of erythrocytes, a decrease in their deformability, coagulation potential and an increase in the fibrinolytic activity of blood are observed. An increase in the fibrinolytic activity of the blood indicates the risk of bleeding in the postoperative period, and a decrease in thrombotic complications. All these changes are more pronounced in patients of the second group with prolonged obstructive jaundice, when, along with cholestatic, cytolytic processes develop and progress. Therefore, in terms of prevention and timely treatment of disorders, it is of great importance to identify, with the help of laboratory studies, the hidden mechanisms of the development of complications. Preoperative complex, conservative therapy should be aimed at correcting violations of the aggregate state of the blood and liver functions.

Keywords: obstructive jaundice, indicators of homeostasis, endogenous intoxication, hemostasis, parameters of rheological properties of blood

For citation: Kashaeva M.D., Proshin A.V., Dubovaya T.K., Proshina L.G., Gavrilova K.V. Clinical and laboratory studies in mechanical jaundice non-tumor etiology // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.117-123. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).117-123](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).117-123)

Введение

Механическая желтуха представляет собой одну из актуальных и во многом нерешенных проблем современной хирургии. Во всем мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости желчнокаменной болезнью, а следовательно, и числа больных с механической желтухой. Летальность при ней остается высокой — от 8 до 44% [1].

Одной из основных причин летальных исходов при механической желтухе исследователи считают прогрессирующую печеночную недостаточность, связанную с тяжелыми морфофункциональными нарушениями, наступающими в результате интоксикации, сочетающиеся с гемодинамическими, реологическими и гемостазиологическими расстройствами [1]. Изменения показателей реологии и гемокоагуляции, как правило, предшествуют появлению клинических признаков осложнений [2]. Нарушение деформируемости эритроцитов у больных с механической желтухой приводит к развитию микроциркуляторных расстройств, так как жесткие ригидные эритроциты окклюзируют капиллярное русло. Возникают метаболические сдвиги, способствующие клеточной деструкции [3].

Мембраны находятся в динамическом равновесии с внутренней средой организма, в ней происходят идентичные изменения клеточных и субклеточных структур, что и во всех органах и системах организма. Поэтому по степени изменения свойств мембран эритроцитов можно судить о степени нарушения функций организма и о степени эндогенной интоксикации [4].

Основными токсическими агентами при холестазах являются билирубин, щелочная фосфатаза и желчные кислоты, которые обуславливают как структурные нарушения, так и токсическое воздействие на клетку, повышение сорбционной способности эритроцитов (ССЭ). Исследования показали, что по степени увеличения сорбционной способности эритроцитов можно судить об усилении интоксикации, связанной с развитием острой функциональной печеночной недостаточности, на фоне существующей хронической интоксикации; по динамике показателей сорбционной способности и осмотической резистентности эритроцитов можно судить о степени восстановления структуры и функции мембран гепатоцитов на фоне проводимой терапии [4]. Кроме агрегационных свойств, важную роль в реологии играют эластические свойства эритроцитов, их способность к деформации [5].

В зависимости от состояния липидного обмена, накопления метаболитов, изменения pH среды изменяется структура и функция эритроцитов, их объем и форма, химические и функциональные свойства [4,5]. Сфероцитарные изменения эритроцита нарушают его деформируемость и проходимость по микроциркуляторному руслу, стимулируют их агрегационную активность и сгущают, повышают вязкость крови.

Наряду со свойствами эритроцитов и их мембран определяющее значение имеет объемная кон-

центрация эритроцитов — гематокрит. Чем выше гематокрит, тем больше вязкость крови и тем хуже ее реологические свойства: гемодилюция (снижение вязкости), наоборот, улучшает условия реологии. Оптимальные условия создаются при снижении гематокрита до 27–30% (нормоволемическая управляемая гемодилюция), при этом в результате уменьшения вязкости и усиления кровотока доставка кислорода тканям повышается, тогда как при гемоконцентрации сокращается. Снижение гематокрита при патологических состояниях вследствие распада эритроцитов, гемолиза ведет к повышению вязкости, ухудшению условий реологии за счет увеличения содержания в плазме свободного гемоглобина и стимулирования ДВС-синдрома [3,5]. Имеется прямая зависимость между вязкостью крови и склонностью к тромбообразованию. Чем выше вязкость, тем короче время свертывания крови. На систему гемостаза влияют объем циркулирующей крови, скорость кровотока, газообмен, состояние лимфатической, эндокринной систем, костно-мозгового кровообращения, печени, селезенки, почек, изменения реологии крови, электролитного баланса [1,6]. Нарушение нормальных взаимосвязей между свертывающей и антисвертывающей системами приводит к развитию тромбоэмболий или кровотечений, или развитию тех и других осложнений вместе — тромбогеморрагическому синдрому или синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС-синдрому. Поэтому понимание значимости конкретных клинико-лабораторных показателей позволит рационально влиять на лечебную тактику у больных группы высокого риска путем дифференциации и соответствующей адаптации комплексного лечения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 457 больных с механической желтухой неопухолевой этиологии. Возраст больных колебался от 19 до 91 года, средний возраст составил 50 лет. Мужчин было 105 (24%), женщин — 352 (77%). В зависимости от продолжительности желтухи все больные разделены на две группы: 1 — с длительностью холестаза до 10 дней (234 пациента); 2 — с желтухой до 3-6 недель (223).

Всем больным выполняли общий анализ крови с определением количества тромбоцитов по Фонио [7]. Функциональное состояние печени оценивали по результатам биохимических исследований крови: концентрация билирубина по Йендрашеку, трансаминазы по Райтману—Френкелю, щелочной фосфатазы (тестовый Био-Лак-Тест Zachtma, Brno), общий белок определяли методом фотоколориметрии, белковые фракции — электрофорезом на бумаге, остаточный азот, липиды (лецитин, β -липопротеиды, общий холестерин) по Ильку. Система гемостаза включала определение протромбинового индекса Котовщikovой, толерантности плазмы к гепарину по Сиггу, концентрации фибриногена по Рутберг, фибриназой и фибринолитической активности [8,9].

Эндогенная интоксикация изучена путем исследования сорбционной способности эритроцитов (ССЭ) по Тогайбаеву—Кургузкину, и осмотической резистентности эритроцитов (ОРЭ) [10]. Все исследования проводились при поступлении и после предоперационной консервативной терапии.

Параметры реологических свойств крови изучены посредством автоматического ротационного аксиально-цилиндрического вискозиметра, в котором использован принцип свободно-плавающего внутреннего цилиндра. Реологические параметры крови измеряли в диапазоне малых скоростей сдвига (от 10 до 140 с^{-1}), при скоростях ротационной насадки (V_p) от 0,437 до $1,43 \text{ с}^{-1}$. Кажущаяся динамическая вязкость (η_k) определялась по кривой $\eta_k = (V_p)$ в точке $V_p = 1 \text{ с}^{-1}$. Изъятую из организма пробу крови разводили стабилизатором в соотношении 4:1. Коэффициент агрегации эритроцитов (КАЭ) рассчитывали по формуле Merile: $\text{КАЭ} = \tau_0 / (H - H_0)3$, где τ_0 — предельное напряжение сдвига; H — гематокрит H_0 — константа равная 5, гематокрит определяли на центрифуге «Adamson», коэффициент деформируемости эритроцитов (КДЭ) — на лазерном цитодифрактометре. Расчеты показателей проводились с использованием компьютерной программы, разработанной в клинике. Изучали следующие показатели реологии крови: кажущуюся динамическую вязкость (η_k), предельное напряжение сдвига (τ_0), коэффициент агрегации эритроцитов (КАЭ), гематокрит (H) и КДЭ. Результаты, полученные в ходе исследований, подвергнуты методам параметрической и непараметрической статистики: по Фишер—Стьюденту, при уровне значимости $p < 0,05$; по критерию Фридмана и конкордации Кендалла.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено снижение содержания эритроцитов у 35% больных с длительностью механической желтухи до 10 дней, у 55% из них снижен гемоглобин, у 70% отмечено снижение тромбоцитов ниже $200 \times 10^9/\text{л}$. Причем у двух больных они были снижены до $70 \times 10^9/\text{л}$. Гематокрит в среднем был в пределах нормальных величин, но с размахом от 33 до 38%, у 60% больных он был ниже нормальных показателей. Динамическая вязкость умеренно повышена с небольшим размахом (табл.1). Показатель предельного напряжения сдвига умеренно повышен с более выраженным размахом в сторону увеличения, в 50% случаев он превышал нормальные показатели, агрегационная способность эритроцитов в пределах нормальных величин. Коэффициент деформируемости эритроцитов в среднем был умеренно снижен и колебался от 0,246 до 0,340. У 55% больных отмечалось умеренное снижение минимальной осмотической резистентности эритроцитов, у 70% — максимальной. Эндогенная интоксикация была умеренно повышена у 50% больных. Показатели коагулограммы в целом соответствовали норме, только у 20% обследованных отмечена умеренная активация фибринолиза (табл.1).

При сроках билиарной окклюзии до 3–6 недель достоверно (от $p < 0,05$ до $p < 0,01$) снизилось содержание клеток крови. Динамическая вязкость в 1,2 раза выше верхней границы нормы и показателей вязкости при десятидневном холестазе.

В то же время предельное напряжение сдвига соответствует исходным показателям первой группы. Агрегационная способность эритроцитов повышена, а деформируемость их снижена в сравнении с предыдущей группой. В 1,2 раза повысилась эндогенная интоксикация по сорбционной способности эритроцитов.

В свертывающей системе отмечено снижение протромбинового индекса, фибриногена, повысились толерантность плазмы к гепарину и фибринолитическая активность крови, причем у 60% больных отмечена гипокоагуляция, а у 30% — гиперкоагуляция, что свидетельствует о глубоких нарушениях реологии и системы гемостаза. Среди показателей функции печени отмечается значимое повышение гамма-глобулинов при сохранившемся среднем уровне диспротеинемии.

Резко — в 2,7 раза — повысился билирубин, в 3,7 — АЛТ, в 1,9 — АСТ, щелочная фосфатаза выросла в 1,9 раз. Иными словами, наряду с холестазом существенно возросли цитолитические процессы. Значительные нарушения отмечены в липидном обмене: повысилось содержание холестерина, фосфолипидов и резко — в 5,1 раза — бета-липопротеидов, что способствует нарушению структуры и свойств клеточных мембран и выраженным реологическим расстройствам крови (табл.1, 2).

Выявленные нарушения потребовали проведения комплексной многокомпонентной терапии с учетом тяжести состояния больного.

Предоперационная подготовка, направленная на коррекцию выявленных нарушений, проводилась от 1 до 7 дней: больным первой группы с длительностью билиарной окклюзии до 10 дней в среднем 1-3 дня; больным второй группы — в среднем 4 дня; при острой печеночной недостаточности эта терапия составила не более 8 часов, после чего прибегали к наружному дренированию грудного протока, а через сутки выполняли билиарную декомпрессию, продолжая комплексную терапию.

Комплексная терапия включала в себя: мембранотропную, дезагрегатную, гемокомпонентную, дезинтоксикационную, белково-заместительную терапию, вливания внутривенно полиэлектролитных растворов, поляризующих глюкозо-инсулино-калиевых смесей, гепатотропную, иммуностимулирующую, витаминную терапию.

Мембранотропная терапия состояла из α -токоферола ацетата (200–300 мг внутримышечно), эссенциале (10,0 мл на 200 мл 0,5% раствора глюкозы внутривенно), свежезамороженной плазмы (200–300 мл через день-два). Назначали аскорбиновую кислоту (по 10,0 мл 5% раствора 2-3 раза внутривенно).

Таблица 1

Физико-химические свойства крови в зависимости от длительности холестаза и предоперационной подготовки
($M \pm m, R$)

Показатели		Длительность холестаза				Норма	
		До 10 дней (n = 234)		До 3–6 недель (n = 223)			
		До	После	До	После		
Клетки крови	Эр (10 ¹² /л)	4,12 0,05 3,02-4,98	4,17 0,08 3,20-5,08	3,48** 0,07 3,10-4,50	3,68 0,06 3,22-4,48	4,0-5,0	
		119,2 0,9 113,0-132,0	120,1 0,9 110-129	104,3* 1,8 86-122	112,3 1,2 98-122	120-160	
		Tr (10 ⁹ /л)	220,4 3,7 70,0-292,0	236,2 8,2 118-298	188,0** 6,5 108-280	202,2 6,1 162-282	180-320
Реология	Ht (%)	36,8 0,2 33,0-38,0	37,7 0,4 30,0-40,0	32,2** 0,5 26-36	33,5 0,4 27-36	36-50	
		КДВ (мПахс)	6,99 0,14 4,80-7,98	6,65 0,06 5,5-6,95	8,08** 0,10 6,79-8,78	7,39 0,12 6,00-8,43	4,73-6,90
		ПНС (н/м ² ×10 ⁻³)	0,98 0,05 0,35-1,45	0,40* 0,02 0,24-0,68	0,99 0,08 0,28-1,45	0,78 0,05 0,60-1,25	0,11-0,89
	КАЭ (Н/м ² ×10 ⁻⁵)	1,59 0,05 1,15-2,28	1,45 0,03 1,20-1,79	2,73** 0,06 2,17-3,45	2,09* 0,06 1,20-2,69	0,50-2,29	
	КДЭ (ед)	0,300 0,004 0,246-0,340	0,309* 0,004 0,250-0,328	0,281** 0,004 0,232-0,304	0,297* 0,004 0,262-0,340	0,360-0,380	
ОРЭ (%)	min	0,410 0,004 0,38-0,46	0,400 0,002 0,38-0,42	0,370** 0,004 0,32-0,40	0,408* 0,001 0,34-0,46	0,40-0,45	
	max	0,270 0,006 0,2-0,34	0,250* 0,004 0,20-0,30	0,196** 0,003 0,16-0,23	0,216* 0,004 0,17-0,26	0,27-0,35	
ССЭ (%)		46,5 0,7 36-52	45,0 0,4 40-52	53,7** 0,7 48-62	47,9* 0,9 40-58	30-40	
Коагулограмма	ПТИ (%)	89,0 0,9 80-100	84,2* 0,4 75-90	80,0** 2,7 54-108	87,0 2,1 68-100	80-100	
		ТПГ (мин)	8,8 0,3 6-12	9,4 0,2 7,0-12,0	11,2** 0,8 3-18	10,4 0,5 6-16	7-11
		ФБР (г/л)	3,81 0,05 3,08-4,42	2,64* 0,18 1,75-5,60	1,94** 0,18 1,08-4,68	2,16 0,09 1,20-2,88	2,20-4,00
	ФЗА (сек)	69,5 0,9 58-80	52,5* 2,9 20-85	68,7 2,8 38-100	65,7 2,5 42-98	55-85	
	ФЛА (мин)	213,3 3,5 172-250	230,9* 5,0 170-280	171,0** 7,7 108-280	187,3 7,1 120-260	180-240	

Примечание: * — различие до и после лечения достоверно; ** — различие по длительности билиарной окклюзии достоверно.

Таблица 2

Динамика показателей гомеостаза до и после предоперационной подготовки 1–6 дней

Показатели		Длительность холестаза				Норма	
		До 10 дней		До 3-6 недель			
		До	После	До	После		
Белки плазмы крови	Общий (г/л)	66,0 0,3 63,5-75,8	71,4* 0,6 60-85	64,3 0,9 55-74	65,9 0,6 62-76	60-88	
		43,1 0,4 38,6-54,6	51,4* 0,5 43,3-54,6	42,6 0,8 33,0-53,0	43,6 0,9 34,0-58,0	55-62	
		Гамма-глобулины (γ-гл) (%)	24,0 0,3 23,2-30,8	19,5* 0,09 18,0-20,2	28,2** 0,8 22,2-40,6	24,9* 0,7 20,0-38,0	15,1-21,0
	Коэффициент Альб./глоб. (Ка/г)	0,76 0,02 0,62-0,91	1,06* 0,02 0,83-1,20	0,76 0,03 0,49-1,13	0,84 0,04 0,51-1,38	1,2-2,0	
Остаточный азот		23,9 0,2 19-26	18,4* 0,2 5,2-22,0	25,0 0,9 16,4-36,2	22,2 0,5 16-27,8	14,0-20,0	
Билирубин	Общий (мкмоль/л)	82,5 6,6 33,2-180	66,8 5,0 26,2-144,0	225,3** 15,4 68,8-430,0	165,5 4,6 120,9-221,7	8,55-20,5	
		Прямой (мкмоль/л)	65,4 5,3 26,2-144	24,2* 0,7 17,8-32,5	108,5** 13,8 27,2-282,5	107,9 3,5 58,6-128,2	25%
Ферменты		АЛТ (ммоль/л)	0,71 0,09 0,22-2,00	0,407 0,04 0,16-1,10	2,62** 0,02 0,74-3,66	1,79* 0,02 0,70-3,00	0,1-0,68
	АСТ (ммоль/л)		0,40 0,01 0,14-0,50	0,26* 0,009 0,12-0,38	0,75** 0,03 0,18-0,94	1,12* 0,05 0,48-1,70	0,1-0,45
	Коэффициент De Rittis		0,56 0,02 0,37-0,83	0,65* 0,02 0,55-0,93	0,300 0,009 0,22-43	0,67* 0,02 0,55-0,93	1
	ЩФ (ед/л)	136,0 4,5 85-190	106* 5,2 71-190	262,2 12,4 101,370	217,5* 13,4 82-410	10-60	
	Холестерин (ммоль/л)	4,20 0,06 3,2-5,2	4,03 0,08 3,00-5,10	6,04** 0,19 4,80-9,10	5,19* 0,20 3,80-8,28	3,1-6,0	
		Лецитин (ммоль/л)	1,71 0,04 1,2-2,26	1,45* 0,04 1,00-2,00	3,77** 0,12 2,32-4,89	3,25* 0,09 2,18-4,22	1,1-2,0
		β-липопротеиды (г/л)	12,1 0,2 8,2-15,0	10,2* 0,4 7,1-19,0	61,7** 1,8 40,2-79,8	54,0* 1,4 38,0-71,0	1,3-7,3

Примечание: * — различие до и после лечения достоверно; ** — различие по длительности билиарной окклюзии достоверно.

Для коррекции цитопении применялась гемоконпонентная терапия, включающая применение размороженных криоконсервированных отмытых эритроцитов (РОКЭ) или отмытых свежих эритроцитов (ОЭ), эритроцитарной массы (ЭМ). Средняя доза вводимых средств составляла 150–300 мл/сут. Для восполнения лейкоцитов применяли лейкоци-

тарную массу (ЛМ), лейкоцитарную взвесь (ЛВ) в аналогичных дозах. Дефицит тромбоцитов корректировался внутривенными вливаниями тромбоцитарной массы.

Гепатотропная терапия проводилась препаратами: эссенциале (6 капсул/сут), гепалиф (3 капсулы/сут), сирепар (2,0 мл/сут). Дезинтоксикационная

терапия включала применение альбумина, плазмы, солевых растворов, проведение форсированного диуреза. Для дезагрегатной терапии использовали курантил (0,15 г/сут), трентал (0,5 г/сут), внутривенные инфузии реополиглюкина (400 мл/сут) курсами по 3–4 дня. Коррекция иммунологических нарушений выполнялась с применением плазмы крови, лейкоцезей, внутривенными вливаниями гипериммунной плазмы, гамма-глобулина. Витаминотерапия осуществлялась помимо витамина С витаминами А, группы В, по показаниям (гипопротромбинемия) назначали викасол внутримышечно.

В результате проведенного лечения у больных первой группы несколько улучшились клеточный состав и реология крови, наиболее значимо — коэффициент деформируемости эритроцитов и предельное напряжение сдвига, что в первую очередь связано со снижением содержания бета-липопротеидов. Улучшилось и состояние системы гемостаза (табл.1,2). Уменьшилась диспротеинемия и гамма-глобулинемия. Практически нормализовалась концентрация остаточного азота, умеренно, но не значимо снизился фибриноген, практически нормализовались трансаминазы. Во второй группе клеточный состав крови также практически не изменился, снизились, но остались высокими вязкость крови, предельное напряжение сдвига; улучшились, но в меньшей мере, чем в первой группе, агрегационная способность и деформируемость эритроцитов, показатели их осмотической резистентности, умеренно снизилась эндогенная интоксикация. Показатели свертывающей системы крови незначительно улучшились, без значимой достоверности.

Заключение

Таким образом, у больных с механической желтухой на фоне нарушений липидного обмена и эндогенной интоксикации наблюдается повышение вязкости, агрегационной способности эритроцитов, снижение их деформируемости, свертывающего потенциала и повышение фибринолитической активности крови. Развитию геморрагических осложнений при обтурационной желтухе способствует активация антикоагулянтного потенциала крови, особенно фибринолиза. Повышение фибринолитической активности крови свидетельствует о риске возникновения в послеоперационном периоде кровотечений, а снижение — тромботических осложнений. Более выражены все эти изменения у больных второй группы с длительной механической желтухой, когда наряду с холестатическими развиваются и прогрессируют цитолитические процессы. Все это требует своевременной диагностики и активной предоперационной коррекции. Основа диагностики только на одних клинических симптомах приводит к запоздалому выявлению тяжелых морфологических изменений в печени и полиорганной недостаточности. В этих случаях хирургическая коррекция нередко является запоздалой и дает высокую летальность, ввиду чего требуется комплексная многокомпонентная активная предоперационная подготовка в течение не менее 3–5 дней. Следует отметить, что изменения показателей реологии

крови, как правило, предшествуют появлению клинических признаков осложнений. Поэтому в плане профилактики их и своевременного лечения имеет большое значение выявление с помощью лабораторных исследований скрытых механизмов развития осложнений. Предоперационная комплексная, консервативная терапия должна быть направлена на коррекцию нарушений агрегатного состояния крови и функций печени.

1. Андреев Г.Н., Ташев И.А., Апелъбаум Л.С. Диагностика и лечение хронических диффузных заболеваний печени. В. Новгород, 2003. 162 с.
2. Андреев Г.Н., Аблаев Н.Р., Архипов Т.С., Ибадилов А.С. Гепатология и клиническая биохимия. В. Новгород, 2009. С.533.
3. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы: лекция // Анналы хирургической гепатологии. 2011. Т.16. №3. С.50–57.
4. Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Коробков В.Н., Филиппов В.А. Методы интенсивной терапии в лечении печеночной недостаточности при механической желтухе // Механическая желтуха — актуальная проблема абдоминальной хирургии: мат. Респуб. науч.-практ. конф. Казань, 2014. С.23–28.
5. Иоффе И.В., Потеряхин В.П. Динамика изменений биохимических показателей крови у больных при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, под влиянием плазмафереза // Клиническая хирургия. 2010. Т.4. С.19–20.
6. Давыдов В.Г., Бойчук С.В., Шаймарданов Р.Ш., Миннебаев М.М. Молекулярные механизмы апоптоза и некроза гепатоцитов. Особенности гибели гепатоцитов при обструктивном холестазе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т.XVI. №5. С.11–19.
7. Льюис С.М., Бэйн Б., Бэйтс И. Практическая и лабораторная гематология / Пер. с англ.; под ред. А.Г.Румянцев. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009. 672 с.
8. Медицинские лабораторные технологии: в 2 т. / Под ред. А.Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2002. Т. 2. 408 с.
9. Hugenholtz G.C.G., Macrae F., Adelmeijer J. et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen // J. Thromb. Haemost. 2016. V.14(5). P.1054–1066. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13278>
10. Торайбаев А.Я., Кургузкин А.А. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело. 1988. №9. С.22–25.

References

1. Andreev G.N., Tashev I.A., Apel'baum L.S. Diagnostika i lechenie khronicheskikh diffuznykh zabolevaniy pecheni [Diagnostics and treatment of chronic diffuse liver diseases]. Velikiy Novgorod, Vikont Publ., 2003, 162 p.
2. Andreev G.N., Ablaev N.R., Arkhipov T.S., Ibadil'din A.S. Gepatologiya i klinicheskaya biokhimiya [Hepatology and clinical biochemistry]. Velikiy Novgorod, 2009, p.533.
3. Vetshev P.S. Mekhanicheskaya zheltukha: prichiny i diagnosticheskie podkhody: lektsiya [Mechanical jaundice: causes and diagnostic approaches: lecture]. Annals of Surgical Hepatology, 2011, vol.16, no. 3, pp.50–57.
4. Malkov I.S., Shaymardanov R.Sh., Korobkov V.N., Filippov V.A. Metody intensivnoy terapii v lechenii pechenochnoy nedostatochnosti pri mekhanicheskoy zheltukhe [Methods of intensive therapy in the treatment of liver failure in obstructive jaundice]. Proc. of Conference "Obstructive jaundice is a vital issue in abdominal surgery". Kazan, 2014, pp.23–28.
5. Ioffe I.V., Poteryakhin V.P. Dinamika izmeneniy biokhimicheskikh pokazateley krovi u bol'nykh pri obturatsionnoy zheltukhe, obuslovlennoy kholeddokholitiazom, pod

- vliyaniem plazmaferaza [Dynamics of changes in biochemical parameters of blood in patients with obstructive jaundice due to choledocholithiasis, under the influence of plasmapheresis]. *Clinical Surgery*, 2010, vol.4, pp.19-20.
6. Davydov V.G., Boychuk S.V., Shaymardanov R.Sh. et al. Molekulyarnye mekhanizmy apoptoza i nekroza gepatotsitov. Osobennosti gibeli gepatotsitov pri obstruktivnom kholestaze [Molecular mechanisms of apoptosis and necrosis of hepatocytes. Features of hepatocyte death in obstructive cholestasis]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2006, vol.XVI, no.5, pp.11-19.
 7. Lewis S.M., Bain, B.J., Bates I. et al. *Dacie and Lewis practical haematology*. London, 2001, Churchill Livingstone (Rus. ed.: *Prakticheskaya i laboratornaya gematologiya*. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009, 672 p.).
 8. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii* [Medical laboratory technologies] / ed. by A.Karpishchenko. Saint Petersburg, Intermedika Publ., 2002, vol.2, 408 p.
 9. Hugenholtz G.C.G., Macrae F., Adelmeijer J. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J. Thromb. Haemost.*, 2016, vol.14(5), pp.1054-1066. DOI: 10.1111/jth.13278
 10. Togaybaev A.Ya., Kurguzkin A.A. et al. Sposob diagnostiki endogennoy intoksikatsii [A method for diagnosing endogenous intoxication]. *Lab. Delo*, 1988, no. 9, pp. 22-25.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИОКАРДА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

В.А.Павлова, А.Ю.Лесько

MYOCARDIAL STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS BASED ON THE AGE-RELATED RESULTS OF ECHOCARDIOGRAPHY

V.A.Pavlova, A.Yu.Les'ko

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, nika-nika-pavlova@mail.ru

Описаны корреляционные связи между возрастом, полом, наличием хронических заболеваний и состоянием стенок левого желудочка сердца по данным эхокардиограммы сердца. При обследовании группы людей из 80 человек (40 женщин и 40 мужчин) разных возрастных групп было обнаружено, что с возрастом наблюдается увеличение толщины свободной и задней стенок левого желудочка, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и уменьшение конечного диастолического объема, связанного с концентрическим ремоделированием сердца. При этом у женщин гипертрофия миокарда левого желудочка наблюдалась чаще, чем у испытуемых мужского пола, что связано с кардиопротективным действием эстрогенов, количество которых снижается у женщин после 45 в связи с наступлением менопаузы.

Ключевые слова: межжелудочковая перегородка (МЖП), левый желудочек, структурно-функциональные изменения сердца, возрастной показатель, эхокардиограмма (ЭХО КГ)

Для цитирования: Павлова В.А., Лесько А.Ю. Структурно-функциональные показатели миокарда по результатам эхокардиографии в возрастном аспекте // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2021. №3(124). С.124-126. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).124-126](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).124-126)

The article describes the correlations between age, gender, the presence of chronic diseases, and the condition of the walls and left ventricle of the heart according to the echocardiogram of the heart. When examining a group of people of 80 people (40 women and 40 men) of different age groups, it was found that with age there was an increase in the thickness of the free and posterior walls of the left ventricle (LVLV), an increase in the thickness of the interventricular septum (IVS) and a decrease in the end diastolic (EDD) associated with concentric remodeling of the heart, and in women, left ventricular myocardial hypertrophy was observed more often than in male subjects, which is associated with the cardioprotective effect of estrogens, the amount of which decreases in women after 45 due to the onset of menopause.

Keywords: interventricular septum (IVS), left ventricle, structural and functional changes of the heart, age index, echo

For citation: Pavlova V.A., Les'ko A.Yu. Myocardial structural and functional indicators based on the results of echocardiography in the age aspect // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2021. №3(124). P.124. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3\(124\).126](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2021.3(124).126)

Одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на сегодняшний день является возраст. Распространенность ССЗ с возрастом увеличивается, и они по-прежнему остаются основной причиной смерти у пожилых людей [1].

К настоящему времени благодаря новым методам исследования накоплены данные о возрастных изменениях в сердце. Старение сердца представляет собой сложный естественный процесс, который зависит как от генетических факторов, так и от факторов внешней среды. Результаты многочисленных исследований показали, что с возрастом в отсутствие ССЗ происходит утолщение миокарда, эндокарда и створок клапанов, отложение в них кальция и амилоида, интерстициальный фиброз с развитием диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [2].

В то же время есть противоречивые результаты об изменении массы миокарда, размеров и систолической функции ЛЖ у пожилых людей [3]. Главным образом происходит асимметричное утолщение меж-

желудочковой перегородки (МЖП) в базальном сегменте. Толщина свободной стенки ЛЖ изменяется в меньшей степени. В некоторых исследованиях увеличение толщины ЛЖ с возрастом наблюдалось только у лиц женского пола.

Противоречивые результаты были получены и о связи возраста с массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [4]. Считается, что ММЛЖ значительно увеличивается с возрастом в общей популяции, но если рассматривать группу людей без ССЗ, то таких тенденций не наблюдается [5]. Это можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, старение миокарда связано с постепенной потерей части кардиомиоцитов в результате апоптоза, который происходит по причине внутриклеточных нарушений и мутаций и накопления продуктов окисления. Во-вторых, после потери кардиомиоцитов происходит адаптивная гипертрофия оставшихся клеток для поддержания сократительной функции сердца.

Оксид азота также оказывает защитное действие на сердечно-сосудистую систему. Он стимулирует

ет релаксацию гладкомышечных клеток, что ведет к вазодилатации сосудов, тормозит активацию тромбоцитов и их адгезию, а также адгезию лейкоцитов к эпителиальным клеткам сосудов. Кроме того, оксид азота препятствует инвазии белых кровяных телец в стенку артериальных сосудов, увеличивает коллатеральный кровоток при окклюзии артерий, тормозит прохождение ионов кальция через каналы, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует ангиогенез [6].

Важным компонентом клеточного старения считается отложение нерастворяющегося пигмента липофусцина, количество которого стремительно увеличивается с возрастом. Наличие этого пигмента ускоряет гибель кардиомиоцитов в результате повышения чувствительности к окислительному повреждению. Помимо этого, наблюдается отложение амилоида и кальция преимущественно в интерстиции субэндокардиального слоя и в прилежащем миокарде, что увеличивает риск развития нарушений проводимости и сердечной недостаточности [7].

Поскольку в настоящее время наблюдается рост популяции пожилых и старых людей, представляется актуальным изучение возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и оптимизация мер первичной профилактики ССЗ с целью продления трудоспособного возраста и уменьшения заболеваемости среди пожилых людей.

Цель настоящего исследования — изучение показателей сердца, отражающих его структурно-функциональные изменения, в возрастном аспекте.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 11.01.2021 по 01.03.2021 по базе Медицинского центра Святого целителя Пантелеимона в Пскове.

В ходе данного исследования было обследовано 80 человек в возрасте от 18 до 86 лет (40 женщин и 40 мужчин), которые были поделены на 4 возрастные категории, согласно международной классификации ВОЗ: молодой возраст от 18 до 44 лет (10 мужчин и 10 женщин), средний возраст от 44 до 59 лет (10 мужчин и 10 женщин), пожилой возраст от 60 до 74 лет (10 мужчин и 10 женщин) и старческий возраст от 75 до 90 лет (10 мужчин и 10 женщин) [8]. Условия включения в исследование — отсутствие сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на структурно-

функциональное состояние миокарда и сосудов: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, гиперхолестеринемии, хронической обструктивной болезни лёгких.

Для исследования структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка применялся метод ЭХО-КГ сердца. Использован эхокардиограф производства Mindray DC-70.

Для анализа были выбраны следующие параметры: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ).

Для ориентировочного сравнения брались рекомендуемые клинические данные ЭХО-КГ сердца: в норме показатель толщины МЖП составляет 0,6-1,0 см для мужчины и 0,6-0,9 см для женщины; толщина ЗСЛЖ в диастолу — от 6 до 11 мм; КДОЛЖ < 75 мл/м² для мужчин и < 62 мл/м² для женщин; ИММ ЛЖ мужской — от 71 до 94 г/м², женский — от 71 до 89 г/м².

Сравнительный анализ полученных результатов был проведен с использованием методов вариационной статистики программы MS Office Excel 2010 на компьютере IBM PC.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные показатели, приведенные к среднему значению по возрастным категориям и отражающие структурно-функциональные изменения сердца, показаны в таблице.

При анализе полученных данных видно, что утолщение межжелудочковой перегородки наблюдалось у 39 из 40 человек, относящихся к пожилому и старческому возрасту (МЖП более 1,10 см). Увеличение толщины задней стенки левого желудочка было выявлено у женщин после 45 (у 27 из 30 обследуемых) и у 12 мужчин разных возрастных групп (молодого, пожилого и старческого возраста).

Подобную гендерную разницу толщины стенки левого желудочка по данным ЭХО-КГ можно объяснить со следующей позиции. У женщин сердечно-сосудистая система находится под защитой гормонов эстрогенов, которые, благодаря биологическим механизмам регуляции активности эндотелиальных, гладкомышечных клеток стенок кровеносных сосудов, а также клеток миокарда, оказывают кардиопротектив-

Результаты эхокардиографии в возрастном аспекте ($M \pm m$)

Возраст Параметр	Молодой возраст (18-44 лет)		Средний возраст (45-59 лет)		Пожилой возраст (60-74 лет)		Старческий возраст (75-90 лет)	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
МЖП, см	0,70 ± 0,6	0,70 ± 0,5	0,80 ± 0,4	0,66 ± 0,5	1,10 ± 1,1*	1,30 ± 1,5*	1,40 ± 0,4*	1,40 ± 0,6*
ЗСЛЖ, мм	9,50 ± 0,9	9,00 ± 1,2	7,00 ± 0,6	9,00 ± 0,8	11,0 ± 0,8*	13,0 ± 1,1*	12,0 ± 0,7*	13,0 ± 0,5*
КДО ЛЖ, мл	68,0 ± 2,1	60,0 ± 3,2	68,0 ± 2,1	60,0 ± 0,6	71,0 ± 4,3	54,5 ± 1,4*	43,5 ± 2,7*	45,3 ± 0,9*
ИММЛЖ, г/м ²	85,0 ± 3,4	81,0 ± 1,5	80,5 ± 6,1	70,3 ± 4,5	96,3 ± 1,6*	92,5 ± 1,2*	93,5 ± 1,5*	95,0 ± 0,4*

Примечание: * — различие между показателями по группам достоверно $p < 0,05$.

ное действие. В совокупности эстрогены снижают уровень концентрации липопротеинов низкой плотности, но при этом увеличивают уровень липопротеинов высокой плотности, которые обладают вазодилатацией посредством активации ферментов синтеза оксида азота и предотвращают атеросклеротическое повреждение сосудов [9,10].

Соответственно, при наступлении менопаузы у женщин (после 45 лет) вместе со снижением концентрации женских гормонов происходит закономерная утрата эстрогенной защиты сердечно-сосудистой системы.

Показатели индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) у пожилой и старческой групп были гораздо выше по сравнению с молодой группой, что, вероятно, связано с возрастной гипертрофией кардиомиоцитов [3]. Не стоит забывать, что ММЛЖ является комплексным показателем изменения всех компонентов левого желудочка, поэтому измерение только ММЛЖ не позволяет адекватно определить закономерности ремоделирования миокарда левого желудочка.

Снижение конечного диастолического объема (КДО) наблюдалось после 65 лет у 7 человек из группы пожилого и старческого возраста, что связано с концентрическим ремоделированием миокарда, которое повышает риск развития сердечной недостаточности и смерти пациентов. С ремоделированием сердца связано изменение податливости миокарда из-за увеличения концентрации коллагена и его межмолекулярных сшивок, преимущественно в интерстициальном и периваскулярном пространствах [2]. Также это может быть связано с недостаточным обеспечением миокарда кислородом, приводящим к возникновению дефицита макроэргических соединений, что в свою очередь приводит к замедлению процесса раннего диастолического расслабления левого желудочка.

Выводы

По результатам исследования мы наблюдали динамические изменения структурных особенностей миокарда в зависимости от возраста обследуемых. Возрастным изменениям подверглись все выбранные значения ЭХО-КГ: МЖП, толщина ЗСЛЖ, КДО ЛЖ и ММЛЖ.

1. В молодой и средней группе изменения структурно-функциональных элементов отсутствовали.

2. В старческой возрастной группе наблюдалось достоверное увеличение толщины МЖП и толщины ЗСЛЖ, приводящее к увеличению ММЛЖ и уменьшению КДО.

1. Демографический ежегодник России. 2012: Стат. сб. М.: Росстат, 2012. 535 с.
2. Cain P.A., Ahl R., Hedstrom E. et al. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study // B.M.C. Med. Imaging. 2009. Vol.9. Article number: 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2342-9-2>

3. Сытый В.П. Старческое сердце: формирование, классификация, клиника, диагностика, лечение // Рецепт. 2006. №4 (48). С.35-39.
4. Dannenberg A.L., Levy D., Garrison R.J. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study) // Am. J. Cardiol. 1989. Vol.64. Issue 16. P.1066-1068. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90816-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90816-3)
5. Gazoti Debessa C.R., Mesiano Maifirino L.B., Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart // Mech. Ageing Dev. 2001. Vol.122. №10. P.1049-1058.
6. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2015. №4. Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 04.05.2021).
7. Акашева Д.У., Стражеско И.Д., Дудинская Е.Н. и др. Сердце и возраст (часть I): теории старения, морфологические изменения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. № 12 (1). С. 88-94.
8. WHO. Старение. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/topics/ageing/ru> (дата обращения апрель 2021).
9. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Красильникова Е.С., Казанцева Е.Э. Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 5. С. 83-87.
10. Kaku K., Takeuchi M., Otani K. et al. Age- and gender-dependency of left ventricular geometry assessed with real-time three-dimensional transthoracic echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2011. Vol.24 (5). P.541-547.

References

1. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2012: Stat. sb. [2012 demographic yearbook of Russia: statistical handbook]. Moscow, Rosstat. Publ., 2012, 535 p.
2. Cain P.A., Ahl R., Hedstrom E., et al. Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. B.M.C. Med. Imaging, 2009, vol. 9, pp. 1-10.
3. Sytyy, V.P. Starcheskoe serdtse: formirovaniye, klassifikatsiya, klinika, diagnostika, lechenie [Senile heart: formation, classification, clinic, diagnosis, treatment]. Recipe, 2006, no.4 (48), pp.35-39.
4. Dannenberg A.L., Levy D., Garrison R.J. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). Am. J. Cardiol., 1989, vol. 64, pp. 1066-8.
5. Gazoti Debessa C.R., Mesiano Maifirino L.B., Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. Mech. Ageing. Dev., 2001, vol.122 (10), pp.1049-58.
6. Kuznetsova V.L., Solov'eva A.G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy deystviya [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. Modern problems of science and education, 2015, no.4. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (accessed 04.05.2021).
7. Akasheva D.U., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., et al. Heart and age (part I): ageing theories and morphological changes. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013, no.12 (1), pp.88-94.
8. WHO. Aging. Available at: <https://www.who.int/topics/ageing/ru> (accessed 02.04.2021).
9. Tereshchenko S.N., Zhiv I.V., Krasilnikova E.S., et al. Female sex hormones as modulators of gender differences in response to pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2007, no.5, pp.83-87.
10. Kaku K., Takeuchi M., Otani K., et al. Age- and gender-dependency of left ventricular geometry assessed with real-time three-dimensional transthoracic echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr., 2011, vol.24 (5), pp.541-547.

**ТРЕБОВАНИЯ
К СТАТЬЯМ, ПУБЛИКУЕМЫМ В ЖУРНАЛЕ
«ВЕСТНИК НОВГОРОДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА»**

Учредителем журнала является Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. Журнал зарегистрирован Министерством по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций Российской Федерации (свидетельство ПИ №77-17766 от 10 марта 2004 года).

Решением Высшей аттестационной комиссии журнал включен в перечень ведущих научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (дата включения 1 декабря 2015 г.).

«Вестник НовГУ» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ. Для оценки качества публикуемых статей по каждой серии созданы институты рецензирования. Заключение на публикацию статей в журнале дают экспертные советы по каждой серии на основании двух рецензий докторов наук и представленной рукописи. Журнал размещается на сайте научной электронной библиотеки (НЭБ, eLIBRARY.ru), при которой создан «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ) для цитирования научных статей.

Электронная версия журнала также размещается на сайте НовГУ <http://www.novsu.ru/vestnik>. Журнал издается по сериям: «Технические науки», «Медицинские науки», «Педагогические науки» и распространяется по подписке – индекс 78597 в каталоге «Пресса России».

Все статьи подвергаются обязательному рецензированию. Качество публикуемых статей контролируется редколлегией, в состав которой входят ведущие ученые вузов и академических институтов Российской Федерации.

Статьи, представленные к публикации в журнале «Вестник НовГУ», должны соответствовать следующим требованиям.

Рукопись статьи формата А4 должна быть набрана в текстовом редакторе Microsoft Word в формате *.doc или *.rtf шрифтом Times New Roman, 12 pt, интервал не менее полуторного. Объем статьи не должен превышать 20 тыс. знаков.

В левом верхнем углу первой страницы проставляется индекс УДК; консультации при определении этого индекса дают библиографы библиотек. Затем следует фамилия (фамилии) с инициалами автора (авторов), заголовок статьи, аннотация на русском и английском языках объемом 100–250 слов. Приводятся ключевые слова.

Содержащиеся в статье формулы и символы помещаются в тексте с использованием формульного редактора Microsoft Equation. Все формулы должны сопровождаться полными экспликациями, в которых могут быть опущены лишь общепринятые и повторяющиеся обозначения.

Таблицы должны быть компактными, озаглавлены и пронумерованы.

Иллюстрации к статьям должны быть качественными. Рисунки, графики, диаграммы — только черно-белые, в графическом редакторе, совместимом с Word (формат PCX, TIF, BMP, XLS). Все рисунки, графики, диаграммы прикладываются к статье в виде отдельных файлов.

Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Ссылки на литературные источники даются в тексте в квадратных скобках и нумеруются в порядке их приведения ([1], [2], [3]...), список использованных источников приводится в конце статьи с обязательным указанием конкретной страницы (страниц) при цитировании, общего количества страниц книги или журнальной публикации (с какой по какую).

Ссылки на авторефераты и диссертации не допускаются.

В конце статьи приводятся сведения об авторе (авторах) – место работы: ВУЗ, факультет, кафедра, ученая степень, ученое звание, шифр специальности, согласно номенклатуре научных работников, адрес электронной почты, контактные телефоны, почтовый адрес. Рукопись статьи должна быть тщательно вычитана и подписана автором (авторами) с указанием: «Статья публикуется впервые» и датой.

В редакцию журнала рукопись статьи передается в распечатанном виде на бумаге формата А4 (распечатка должна быть качественной) и в электронном виде, одним файлом.

Никакой автор не может быть представлен в одном номере журнала более чем одной статьей.

Поступившие в редакцию материалы не возвращаются. Редакция не вступает в переписку и телефонные переговоры с авторами, не выдает никаких справок.

Гонорары не выплачиваются. За содержание статьи ответственность несет автор (авторы) статьи.

УСЛОВИЯ ПОДПИСКИ:

Стоимость подписки на один номер — 450 руб. Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 78597.

Почтовый адрес: Россия, 173003, г. Великий Новгород, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, к.1216. Редакция журнала «Вестник НовГУ».

Тел.: (8162) 338830 (доб. 22-93), факс: (8162) 974526. E-mail: vestnik@novsu.ru.