

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ



№4

2017



### Учредитель

Федеральное государственное  
бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«УЛЬЯНОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

(Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации  
ПИ № ФС77-47790  
от 14 декабря 2011 г.)

ISSN 2227-1848

**Журнал включен Высшей  
аттестационной комиссией  
Министерства образования и науки РФ  
в Перечень российских рецензируемых  
научных журналов, в которых должны  
быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание  
ученых степеней доктора  
и кандидата наук**

Распространяется на территории  
Российской Федерации  
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основан в 2011 году  
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс  
в каталоге «Пресса России»:  
44070

Очередной номер журнала  
можно приобрести в редакции

**Адрес редакции:**  
Россия, 432017, г. Ульяновск,  
ул. Набережная реки Свияги,  
д. 40, корп. 3  
Тел.: 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Редакционная группа:**  
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,  
Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен  
и тираж отпечатан  
в Издательском центре  
Ульяновского государственного  
университета:  
432017, г. Ульяновск,  
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 11.12.2017.  
Дата выхода в свет 11.12.2017.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 20,5. Тираж 500 экз.  
Заказ № 168 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 4**  
**2017**

**Главный редактор – В.И. Мидленко**  
**Зам. главного редактора – М.В. Балыкин, А.М. Шутов**  
**Ответственный секретарь – И.В. Антипов**

### Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)  
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)  
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)  
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)  
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)  
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)  
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)  
В.З. Кучеренко (Москва, Россия)  
Е.И. Маевский (Пущино, Россия)  
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)  
О.П. Мелехова (Москва, Россия)  
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)  
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)  
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)  
М.М. Танашян (Москва, Россия)  
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)  
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

### Редакционная коллегия

И.В. Благовещенский (Ульяновск, Россия)  
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)  
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)  
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)  
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)  
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)  
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)  
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)  
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)  
В.Вл. Машин (Ульяновск, Россия)  
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
В.К. Островский (Ульяновск, Россия)  
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)  
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)  
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)  
В.И. Сергеев (Москва, Россия)  
В.Г. Стороженко (Москва, Россия)  
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)  
М.М. Филиппов (Киев, Украина)  
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)  
Э. Хусейин (Киршехир, Турция)  
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2017

\* Воспроизведение всего или части данного  
издания недопустимо без письменного  
разрешения редакции.

16+



**Founder**  
ULYANOVSK  
STATE  
UNIVERSITY

The journal is registered  
in the Federal Service  
for Supervision  
in the Sphere of Communications,  
Information Technology  
and Mass Communications.  
Certificate of Registration  
of Media Outlet ПИ  
№ ФС77-47790, December 14, 2011.

ISSN 2227-1848

**The journal is included by the Higher  
Attestation Commission of the Ministry  
of Education and Science of the Russian  
Federation in the list of Russian reviewed  
scientific journals, in which major scientific  
results of theses for academic degrees  
of doctor and candidate of science have  
to be published**

Circulates  
on the territory  
of the Russian Federation  
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011  
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":  
44070

The journal is available  
in the editor's office

**Editor's office:**  
Russia, 432017, Ulyanovsk,  
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3  
Tel. 8(8422)32-10-23  
E-mail: ulsubook@yandex.ru

**Editorial team:**  
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,  
N.V. Penkova

The dummy is prepared  
and circulation is printed  
in the Publishing Center  
The Ulyanovsk State University:  
432017, Ulyanovsk,  
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 11.12.2017.  
Date of the press 11.12.2017.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 20,5.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 168 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 4**  
**2017**

**Editor-in-chief** – V.I. Midlenko  
**Vice editor-in-chief** – M.V. Balykin, A.M. Shutov  
**Executive Secretary** – I.V. Antipov

## Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)  
P.L. Antignani (Rome, Italia)  
E.S. Belozero (St. Petersburg, Russia)  
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)  
A.G. Zarifyan (Bishkek, Kyrgyzstan)  
L.V. Kaktursky (Moscow, Russia)  
M.V. Kukosh (Nizhny Novgorod, Russia)  
V.Z. Kucherenko (Moscow, Russia)  
E.I. Maevsky (Pushchino, Russia)  
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)  
O.P. Melekhova (Moscow, Russia)  
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)  
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)  
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)  
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)  
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)  
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

## Editorial Board

I.V. Blagoveshchenky (Ulyanovsk, Russia)  
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)  
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)  
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)  
V.H. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)  
Yu.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)  
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)  
S.G. Krivoshchekov (Novosibirsk, Russia)  
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)  
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)  
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
V.K. Ostrovsky (Ulyanovsk, Russia)  
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)  
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)  
V.I. Ruzov (Ulyanovsk, Russia)  
V.I. Sergeev (Moscow, Russia)  
V.G. Storozhenko (Moscow, Russia)  
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)  
M.M. Philippov (Kiev, Ukraine)  
R.M. Khairullin (Ulyanovsk, Russia)  
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)  
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	8
<b>Кобелев К.С., Мидленко В.И.</b> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МЕСТНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ И ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ .....	8
<b>Повереннова И.Е., Захаров А.В., Мельников К.Н., Куров М.В.</b> ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЭКСПЕРТИЗЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ .....	20
<b>Полозова Э.И., Мамкина Н.Н.</b> ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ .....	26
<b>Серов В.А., Кузовенкова М.Ю., Серова Д.В.</b> ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА НА ВЫБОР ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БУДЕСОНИДА И ФОРМОТЕРОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ....	34
<b>Чарышкин А.Л., Тонеев Е.А., Медведев А.А.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО.....	45
<b>Бартош И.С., Бартош Л.Ф., Панина Е.С., Зубкова Т.А.</b> ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПЛОДА, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ .....	51
<b>Трубникова Л.И., Таджиева В.Д., Маринова О.А., Абакумова Т.В.</b> КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ ММП-1 и ТИМП-1 В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ .....	59
<b>Степанова Р.Н., Косова А.С.</b> ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ - ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ.....	69
<b>Абдуллаева Г.М., Батырханов Ш.К.</b> НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫХАЖИВАНИЯ И АБИЛИТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	76
<b>Корнилова Т.Ю., Таджиева В.Д., Иглина М.А., Семенова Н.Л., Васильчев А.В., Савина И.Е.</b> ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ КАК ПРИЧИНА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ (РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ) .....	83

**Барванян Г.М., Власов А.П.**

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ БИОПСИИ  
ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....91

## **ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА..... 98**

**Захарова Л.И., Печкуров Д.В., Кольцова Н.С.**

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА:  
РОЛЬ ОБОГАЩЕННЫХ И ГИПОАЛЛЕРГЕННЫХ ПРОДУКТОВ .....98

**Гуменюк Л.Н., Сарчук Е.В.**

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОГИГИЕНЫ В СИСТЕМЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ  
МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ  
СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА, РАБОТАЮЩЕГО  
С БОЛЬНЫМИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ И ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ ОПАСНОСТЬ  
ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.....102

## **МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ..... 109**

**Песин Я.М., Бородин Ю.И., Бгатова Н.П.**

ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА  
С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НЕВРОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЛОГИИ .....109

**Егорова М.В., Шубина О.С.**

НЕЙРОГЛИАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ В СЛОЕ КЛЕТОК ГРУШЕВИДНЫХ  
НЕЙРОЦИТОВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ  
И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.....125

**Волошина И.С.**

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ПРОСТАТЫ И СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ КРЫС, ВЫЗВАННЫХ  
ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПАРОВ ЭПИХЛОРИДРИНА.....133

## **ФИЗИОЛОГИЯ..... 140**

**Попова М.А., Палюшкевич А.С., Граудина В.Е., Абубекерова Э.М.**

ФОРМИРОВАНИЕ ДЕЗАДАПТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ (АВТОНОМНОЙ)  
РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ  
НАРОДОВ СЕВЕРА ФИННО-УГОРСКОЙ ГРУППЫ В УСЛОВИЯХ УРБАНИЗАЦИИ.....140

**Спицин А.П., Першина Т.А.**

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ  
ЭМОЦИОНАЛЬНОГО БАЛАНСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ВНС .....146

**Ключникова Е.А., Аббазова Л.В., Лоханникова М.А.,**

**Ананьев С.С., Павлов Д.А., Балыкин М.В.**

ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ  
НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ, БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КРОВИ  
И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА .....155

**Ведясова О.А., Ковалева Т.Е.**

РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ  
ПАРАТРИГЕМИНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У КРЫС.....164

## **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ..... 172**

# CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE .....</b>	<b>8</b>
<b>Kobelev K.S., Midlenko V.I.</b> CONSERVATIVE TREATMENT OF MINOR AND MODERATE BURNS.....	8
<b>Poverennova I.E., Zakharov A.V., Mel'nikov K.N., Kurov M.V.</b> INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN COMPREHENSIVE DIAGNOSIS AND MEDICAL EVALUATION OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY .....	20
<b>Polozova E.I., Mamkina N.N.</b> REMODELING IN LEFT VENTRICULAT STRUCTURE AND GEOMETRY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ARTERIAL HYPERTENSION .....	26
<b>Serov V.A., Kuzovenkova M.Yu., Serova D.V.</b> CLINICAL PHARMACOLOGIST ON BUDESONIDE AND FORMOTEROL FIXED DOSE COMBINATION FOR TREATING PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE.....	34
<b>Charyshkin A.L., Toneev E.A., Medvedev A.A.</b> COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER: RESULTS .....	45
<b>Bartosh I.S., Bartosh L.F., Panina E.S., Zubkova T.A.</b> INFLUENCE OF NIGHT BLOOD PRESSURE ON FETAL, PREGNANCY AND CHILDBIRTH COMPLICATIONS.....	51
<b>Trubnikova L.I., Tadzhiyeva V.D., Marinova O.A., Abakumova T.V.</b> CLINICAL SIGNIFICANCE OF MMP-1 AND TIMP-1 LEVELS IN FOLLICULAR FLUID AT VARIOUS OUTCOMES OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES .....	59
<b>Stepanova R.N., Kosova A.S.</b> LUPUS ANTICOAGULANT AS A PREDICTOR OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES .....	69
<b>Abdullaeva G.M., Batyrkhanov Sh.K.</b> NEW OPPORTUNITIES IN NURSING AND HABILITATION OF PREMATURE NEWBORNS.....	76
<b>Kornilova T.Yu., Tadzhiyeva V.D., Iglina M.A., Semenova N.L., Vasilchev A.V., Savina I.E.</b> ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA AS A CAUSE OF MATERNAL MORTALITY (CASE REPORT).....	83
<b>Barvanyan G.M., Vlasov A.P.</b> ROLE OF OPERATIVE BIOPSY METHODS FOR BILIOPANCREATODUODENAL TUMORS.....	91

<b>PREVENTIVE MEDICINE</b> .....	<b>98</b>
<b>Zakharova L.I., Pechkurov D.V., Kol'tsova N.S.</b> REGIONAL PROBLEMS OF CHILD NUTRITION: ENRICHED AND HYPOALLERGENIC PRODUCTS .....	98
<b>Gumenyuk L.N., Sarchuk E.V.</b> PECULIARITIES OF PSYCHOHYGIENE IN THE SYSTEM OF MEDICAL AND PREVENTIVE MEASURES OF PROFESSIONAL MALADJUSTMENT OF PARAMEDICAL PERSONNEL WHO WORK WITH PATIENTS SUFFERING FROM SOCIALLY SIGNIFICANT AND HAZARDOUS DISEASES .....	102
<b>MEDICAL BIOLOGICAL SCIENCES</b> .....	<b>109</b>
<b>Pesin Ya.M., Borodin Yu.I., Bgatova N.P.</b> MECHANISMS OF DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT: NEUROLOGICAL AND LYMPHOLOGICAL APPROACH .....	109
<b>Egorova M.V., Shubina O.S.</b> NEUROGLIAL CELL RATIO IN PIRIFORM NEUROCYTE LAYER OF CEREBELLAR CORTEX AFTER LEAD INTOXICATION AND TRAUMATIC BRAIN INJURY .....	125
<b>Voloshina I.S.</b> USE OF TIOTRIAZOLINE FOR CORRECTION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT'S PROSTATE AND SEMINAL VESICLES CAUSED BY EXPOSURE TO EPICHLORHYDRIN VAPOR.....	133
<b>PHYSIOLOG</b> .....	<b>140</b>
<b>Popova M.A., Palyushkevich A.S., Graudina V.E., Abubekerova E.M.</b> MALADAPTIVE DISTURBANCES OF VEGETATIVE (AUTONOMIC) REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN INDIGENOUS PEOPLES OF THE NORTH (FINNO-UGRIC GROUP) UNDER URBANIZATION .....	140
<b>Spitsin A.P., Pershina T.A.</b> PECULIARITIES OF HEMODYNAMICS IN STUDENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF EMOTIONAL BALANCE DEPENDING ON THE TYPE OF THEIR NERVOUS SYSTEM .....	146
<b>Klyuchnikova E.A., Abbazova L.V., Lokhannikova M.A., Anan'ev S.S., Pavlov D.A., Balykin M.V.</b> EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA ON SYSTEMIC HEMODYNAMICS, BIOCHEMICAL BLOOD COMPOSITION AND PHYSICAL PERFORMANCE IN ELDERLY PEOPLE.....	155
<b>Vedyasova O.A., Kovaleva T.E.</b> RESPIRATORY EFFECTS OF THE PARATRIGEMINAL AREA ACTIVATION IN RATS .....	164
<b>INFORMATION ABOUT THE AUTHORS</b> .....	<b>172</b>

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-089.844

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8735

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ МЕСТНОГО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ И ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ

К.С. Кобелев<sup>1</sup>, В.И. Мидленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска», г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: kskobelev78@mail.ru

*Выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной местному консервативному лечению поверхностных и пограничных ожогов.*

*До 80 % пациентов, обращающихся за помощью по поводу термической травмы, имеют поверхностные и пограничные ожоги. Рациональное, эффективное и безболезненное местное консервативное лечение, позволяющее самостоятельно эпителизоваться в оптимальные сроки этой группе термических поражений, представляет актуальную задачу. Сроки заживления ожоговых ран зависят от метода местного лечения и колеблются, по данным разных авторов, от 6 до 14 дней при поверхностных и от 21 до 42 дней при пограничных ожогах. При традиционном лечении с помощью однослойных марлевых повязок с растворами антисептиков и дополнительным высушиванием (теплоventиляторы, флюидизирующий суппорт) заживление обширных поверхностных и пограничных ожогов нередко осложняется вторичным углублением ожоговых ран, что ведет к удлинению сроков лечения и образованию грубых рубцов. Современные синтетические интерактивные повязки, создающие влажную среду в ране, являются эффективным средством местного лечения поверхностных и пограничных ожогов, но их применение ограничивает высокая цена при малых размерах повязок. Перспективным направлением местной терапии ожоговых ран представляется система лечения ран в собственной жидкой среде под повязками из полиэтиленовой пленки ввиду доступности и простоты метода.*

*Таким образом, актуальной задачей остается совершенствование и поиск новых способов и методов местного лечения поверхностных и пограничных ожогов.*

**Ключевые слова:** ожоги, местное лечение, пленочные повязки, концепция влажного заживления, собственная жидкая среда.

По данным Росстата, в России в 2015 г. зарегистрировано около 300 тыс. случаев ожоговой травмы [1]. Лечение в условиях стационара ежегодно проходят около 100 тыс. пациентов с термическими поражениями, из которых 60–80 % – поверхностные и пограничные ожоги [2–4].

В структуре ожоговой травмы особое место занимают ожоги III степени (классификация 27-го Всесоюзного съезда хирургов), при которых погибает не только эпидермис, но частично и дерма; эпителизация этих ожогов происходит в течение 3–6 нед. за счет де-

риватов кожи (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы), сохранившихся в глубоких слоях дермы. Однако при неблагоприятном течении раневого процесса значительная их часть, вовлекаясь в паранекротическую зону, может также подвергаться гибели [5, 6]. Ряд авторов относят ожоги III степени к пограничным [7, 8], поскольку полной регенерации кожных покровов при их заживлении не происходит, при поражении на уровне сетчатого слоя дермы формируется грануляционная ткань [9]. С поверхностными ожогами I–II степеней ожоги III степени



объединяет их потенциальная возможность самостоятельного заживления при неосложненном течении раневого процесса. Местное лечение даже обширных ожогов I–II степеней обычно не представляет значительных трудностей [10, 11]. Как правило, вне зависимости от выбранных способов и методов консервативного лечения эпителизация ожоговых ран происходит в течение 10–14 дней за счет регенерации сохранившего жизнеспособность базального слоя эпидермиса [12]. Б.А. Парамонов с соавт., К.Д. Ларионова к пограничным ожогам относят полиморфные ожоговые раны ШАБ степени [9, 13], которые также называют мозаичными ожогами [14]. К.А. Афоничев с соавт. в рамках пограничного термического поражения предлагает выделять также глубокий дермальный ожог, при котором считают показанным оперативное лечение [15]. На месте заживших пограничных ожогов могут формироваться грубые, в т.ч. патологические, рубцы (гипертрофические и келоидные) [16].

Диагностика глубины ожогов, и в особенности дифференциальная диагностика ожогов ША и ШБ степеней, по мнению большинства авторов, представляет определенные трудности [17, 18]. В ряде случаев окончательное распознавание степени ожогов возможно лишь спустя 2–3 нед. – по мере отторжения ожогового струпа [19]. Сложность определения глубины ожога связана также с тем, что ожоги, особенно пограничные, подвержены феномену вторичного углубления [20]. Этиология этого явления многофакторна. В соответствии с морфологическими и функциональными изменениями в тканях Д. Джексон выделял три зоны ожоговой раны: коагуляции, стаза, гиперемии [21]. В зоне коагуляции нет жизнеспособных тканей – это зона необратимого некроза. В зоне гиперемии повреждения тканей выражены минимально и микроциркуляция эффективная. Зона стаза с течением времени подвержена гибели вследствие микроциркуляторных нарушений, повреждающего действия цитокинов, свободных радикалов и других факторов, связанных с травмой, воспалительной реакцией и интерстициальным отеком тканей. При этом инфекция может способствовать гибели зоны паранекроза [22].

Таким образом, важнейшей задачей местного лечения поверхностных и пограничных ожогов является профилактика вторичного углубления раны путем восстановления микроциркуляции в зоне стаза (паранекроза) [2, 20].

Попытки предотвратить с помощью медикаментов развитие вторичного некроза в ожоговой ране предпринимались давно. Б.П. Иашвили после экспериментов на животных и наблюдения за ожоговыми больными пришел к выводу, что проведение новокаиновых блокад, введение гепарина и контрикала предотвращают углубление ожоговых ран [23]. Б.А. Парамонов с соавт. среди средств, улучшающих микроциркуляцию в зоне стаза, называет охлаждение раны, терминальную анестезию (5 % водорастворимая мазь анилокаина «Аникол»), применение антиоксидантов (содержащая супероксиддисмутазу мазь «Содерм», витамин Е), гливенола, глюкокортикоидов, димексида и гепарина [9, 24]. При этом отмечается, что названные препараты более эффективны в случае влажного некроза, чем при наличии струпа, вызванного действием высокотемпературных агентов. Л.Н. Докукина с соавт. в качестве средства профилактики углубления ожога в паранекротической зоне предлагает композицию геля «Тизоль» и 20 % геля «Актовегин» [25].

Установлено, что в местном консервативном лечении ожогов важным является не только выбор конкретного препарата, но и создание оптимальной среды клеточного микроокружения – сухой или влажной, соответствующей фазе раневого процесса [26]. В настоящее время методом выбора местного лечения поверхностных и пограничных ожогов является высушивание ран [12], которое реализуется открытым и повязочным способом. Концепция заживления ран сухим методом основана на том, что высушивание тканей и формирование плотного струпа создают неблагоприятные условия для размножения микроорганизмов. Открыто сухой метод обычно применяют при локализации ожогов на лице, шее, промежности, хотя не исключено использование повязок при ожогах этой локализации. Основным перевязочным сред-

ством на сегодняшний момент ввиду своей доступности остается хлопчатобумажная марля. Использование марлевых повязок с раствором йодофоров (йодиол, аквазан и др.), мазями на водорастворимой полиэтиленгликолевой основе (левосин, офломелид и др.) в комплексе с дополнительными физическими методами высушивания струпа позволяет вести рану сухим способом. Однако ведение ожоговых ран сухим способом не лишено недостатков. Возлагавшиеся в середине 80-х гг. XX в. надежды на метод открытого лечения обожженных в условиях регулируемой абактериальной среды из-за сложности и громоздкости оборудования не оправдались [27]. Высушивание поверхностных и пограничных ожогов очень болезненно, так как сохранившиеся нервные окончания испытывают постоянное раздражение. Смена гидрофильных повязок из хлопчатобумажной марли ввиду их высокой адгезии к раневой поверхности часто сопровождается повреждением вновь образованного эпителия и болью. При локализации ожоговых ран на задней поверхности туловища и конечностей лечение сухим способом требует применения флюидизирующего суппорта или кровати-сетки с тепловентилятором, позиционирования конечностей, а иногда и скелетного подвешивания [28], что плохо переносится тучными и пожилыми пациентами. Однако принятие данных мер необходимо, чтобы избежать «эффекта пролеживания», возникающего вследствие давления на раны и нарушения вентиляции раневой поверхности. При этом осложнении могут углубляться даже поверхностные ожоги [20]. При дегидратации струпа происходит углубление ожоговой раны, что связано с частичной гибелью тканей паранекротической зоны [29]. Под сухим струпом может развиваться гноеродная микрофлора, которая разрушает оставшиеся жизнеспособные клетки придатков кожи, являющиеся источником островковой эпителизации. В практической работе это приводит к тому, что пограничный ожог становится глубоким и после отторжения струпа, как правило после 14 дней, возникают показания для его оперативного лечения.

Альтернативой сухому методу лечения ожоговых ран являются методы, основанные

на концепции влажного заживления, которая базируется на классических экспериментах G. Winter на животных. В ходе этих исследований было установлено, что влажная микро-среда, образующаяся под окклюзионной повязкой, способствует миграции эпителиальных клеток по раневой поверхности [30]. Влажная среда в ране может быть создана открытым и повязочным способом. А.А. Алексеев с соавт. к открытому влажному способу относит местное применение кремов на основе сульфадиазина серебра при ожогах лица [31]. Относительным недостатком метода является большой расход препарата для поддержания влажной среды в ране. Авторы отмечают повышение эффективности лечения при местном использовании крема сульфадиазина серебра в сочетании с окклюзионными пленочными повязками. К открытому влажному способу можно отнести также лечение водными ваннами, которое в настоящее время имеет вспомогательное значение и применяется в комплексе с другими методами местного лечения ожогов [32]. Н.Н. Карякин с соавт. сообщает о способе лечения ожоговых ран в среде физиологического раствора [33]. При данном способе обожженные конечности после туалета ожоговых ран помещаются в стерильные полиэтиленовые контейнеры с физиологическим раствором, которые фиксируются к коже конечностей липкой лентой, разрешенной к медицинскому применению. Авторы связывают повышение кровотока в ране с положительным воздействием на раневой процесс физиологического раствора как управляемой влажной среды. Вместе с тем следует отметить, что стерильный полиэтиленовый контейнер сам по себе играет роль окклюзионной повязки на ожоговой ране, которая и создает влажное микроокружение за счет препятствия испарению раневого экссудата. Подобный способ описан Б.А. Парамоновым и соавт., который осуществлял местное лечение ожогов дистальных отделов конечностей в полиэтиленовых пакетах с кремами на основе сульфадиазина серебра [34].

В некоторой степени эффектом окклюзии могут обладать и традиционные марлевые повязки, если их пропитать мазями на гидро-

фобной основе, что также повышает их атравматичность и способствует удержанию влаги в ране [35]. А.А. Евтеев с соавт. оптимальным перевязочным средством для местного лечения ожоговых ран считает повязку из вискозы и вазелина [36]. Данная повязка относительно дешева по сравнению с современными синтетическими интерактивными повязками и в зависимости от клинической ситуации может сочетаться с другими необходимыми для лечения компонентами (антисептики, ферменты, стимуляторы репарации). Основным недостатком пропитанных гидрофобными субстанциями повязок из текстиля и вискозы является то, что они все же в той или иной степени прилипают к поверхности высыхающих ран в результате пропитывания перевязочного материала экссудатом, после высыхания которого повязка превращается в плотный армированный волокнами струп [37].

Эффективным средством местного лечения пограничных и поверхностных ожогов являются современные синтетические интерактивные повязки [14]. Но их широкое применение ограничивают их относительно малые размеры и высокая цена. Следует отметить, что далеко не все синтетические повязки создают влажное микроокружение в ране. При этом поддержание раны и повязки во влажном состоянии является необходимым условием для эффективной работы повязок из активированного текстиля, т.е. эти повязки по мере высыхания нужно смачивать стерильным раствором [38]. Из существующих различных групп современных синтетических повязок концепции влажного заживления отвечают непроницаемые гидрофобные пленки, гидрогелевые и гидроколлоидные повязки, у которых выражены свойства окклюзии и атравматичности [39]. Гидроколлоидные повязки представляют собой полупроницаемые мембраны с нанесенными на рабочую поверхность гранулами коллоида, который связывает экссудат. Наиболее эффективно использование этих повязок во 2–3-ю фазы раневого процесса, когда ожоговая рана очистилась от некротических тканей. Гидрогелевые повязки состоят из сорбционного геля, фиксированного на прозрачной полупроницаемой мембране. Гель создает в ране

влажную среду и одновременно поглощает избыток жидкости. Благодаря своей структуре повязки этого типа могут длительное время (до 14 сут) находиться на ране. Смену повязки следует проводить лишь при помутнении и утрате ею прозрачности, поскольку это указывает на полное насыщение сорбционного слоя геля. Гидрогелевые повязки не рекомендуется применять в 1-ю фазу раневого процесса при выраженной экссудации раны из-за их относительно низкой сорбционной способности [40]. В.О. Сидельников с соавт. сообщает об успешном опыте применения раневого покрытия «Фолидерм» при оказании помощи пострадавшим в ходе проведения контртеррористической операции на Северном Кавказе в 1999–2001 гг. [41]. Повязка «Фолидерм» представляет собой гидрофобную пленку из лавсана с многочисленными мелкими отверстиями, проницаемыми для газов, но непроницаемыми для бактерий. Повязка наиболее эффективна во 2-ю и 3-ю фазы раневого процесса, но может применяться также и 1-ю фазу.

Развитие концепции влажного заживления в трудах Р.Ш. Брейтмана [42, 43] и В.А. Мензула привело к созданию системы лечения ран в собственной жидкой среде [44]. В рамках этой системы была создана повязка DDBM, представляющая собой перфорированную полиэтиленовую пленку с нанесенной на рабочую поверхность смесью из антибиотиков, антисептиков и антимикотиков. Паронепроницаемая пленка препятствует испарению экссудата и таким образом обеспечивает заживление раны в собственном, а не в привнесенном извне влажном микроокружении. Повязка DDBM позволяет реализовать все плюсы местного лечения ран во влажной среде и, что крайне важно для местной терапии пограничных ожогов, обеспечивает так называемую жидкостную реанимацию зоны паранекроза, препятствуя вторичному углублению ожоговой раны. Собственная жидкая среда, образуемая под повязкой, способствует образованию рыхлой фиброзной ткани, что профилактирует образование грубых рубцов [45]. Описано повышение эффективности действия антисептиков при местном лечении в условиях собственной

жидкой среды [46]. Повязка DDBM обладает анальгезирующим эффектом за счет поддержания постоянной температуры и влажности в подповязочном пространстве; полиэтиленовая пленка, обеспечивающая механическую защиту раны и непроницаемая для микроорганизмов, работает как капиллярный дренаж, что способствует снятию интерстициального отека, удалению продуктов некролиза и бактериальных токсинов, которые раздражают нервные рецепторы. Гидрофобная пленка не прилипает к ранам, что делает перевязки практически безболезненными. Повязка DDBM может успешно применяться практически во все фазы раневого процесса, прозрачная структура повязки позволяет визуально контролировать состояние раны. Существенным плюсом повязки DDBM является ее относительная доступность по сравнению с импортными аналогами. Недостаток повязки – необходимость ее фиксации к неповрежденной коже лейкопластырем, что повышает трудоемкость перевязок. Системные антибактериальные препараты, входящие в ее состав, ограничивают применение этого перевязочного средства у лиц с аллергией к ним. Также местное применение системных антибиотиков менее эффективно, чем их внутривенное введение [47]. А.А. Алексеев и А.Э. Бобровников не рекомендуют применение методов лечения, создающих влажную среду в ране, при ожогах площадью свыше 10 %, мотивируя это тем, что при данном лечении более выражены явления интоксикации, выше плазмопотеря, особенно в первые сутки после травмы [12]. Вместе с тем опубликованы работы, в которых описаны случаи успешного лечения обширных пограничных и глубоких ожогов пленочными повязками DDBM [48].

Развитие биотехнологий привело к созданию раневых покрытий, приближающихся по свойствам к человеческой коже. Биотехнологические раневые покрытия условно подразделяются на бесклеточные (Suprathel, Biobrane, Integra) и имеющие в своем составе аллогенные или аутологичные живые клетки разного типа (фибробласты, кератиноциты и др.). С.Н. Ледовской с соавт. сообщает, что местное лечение пограничных ожогов с ис-

пользованием как фетальных, так и зрелых аллогенных фибробластов сокращает срок эпителизации в сравнении с традиционными методами лечения, а также способствует профилактике гипертрофических рубцов [49]. Трансплантацию аллогенных фибробластов осуществляют обычно в составе либо клеточной суспензии, которой пропитывают салфетки, апплицируемые на раневую поверхность, либо дермального эквивалента (коллагеновый гель с живыми клетками на сетчатом каркасе, предупреждающем ретракцию геля), а также в сочетании клеточной суспензии и пленочной повязки («Биокол», «Фоллидерм»). Следует отметить, что трансплантация аллофибробластов и эффективное применение синтетических заменителей кожи возможны лишь при ране с низкой микробной обсемененностью и освобожденной от некротических тканей. Высокая стоимость, сложность и трудоемкость биотехнологических методов лечения ожоговых ран ограничивают их широкое применение и делают их показанными при критических пограничных ожогах. Вместе с тем С.И. Антонов с соавт. считает применение современных раневых покрытий (Suprathel, Integra) неприемлемым у реанимационных пациентов с обширными пограничными ожогами, так как, по мнению авторов, при этом растет число местных и общих инфекционных осложнений [50]. С. Cassidy et al. сравнивали эффективность гидроколлоидной повязки DuoDerm и двухслойного синтетического заменителя кожи Biobrane при лечении ограниченных пограничных ожогов площадью до 10 % у детей. Было установлено, что сроки заживления ожогов и болезненность перевязок при использовании данных перевязочных средств одинаковы, но применение DuoDerm экономически более предпочтительно [51].

Таким образом, проблема местного лечения пограничных ожогов в настоящее время не теряет своей актуальности. Терапия поверхностных ожогов, как правило, не представляет трудностей, однако поиск средств, обеспечивающих комфортное и безболезненное лечение пациента, остается важным. Выбор средств и методов местного лечения, позволяющих самостоятельно эпителизировать-

ся пограничным ожогам, значим для излечения тяжелообожженных с ограниченными донорскими ресурсами кожи. Актуальной задачей остается совершенствование существующих и поиск новых – дешевых, методически простых способов местного лечения, профилактирующих вторичное углубление

пограничных ожоговых ран и образование грубых рубцов. Средства местной терапии, создающие влажную среду в ране, представляются наиболее перспективными, в т.ч. и при лечении поверхностных ожогов, так как обеспечивают менее болезненное лечение.

## Литература

1. Здравоохранение в России. 2015: стат. сб. М.: Росстат; 2015. 174.
2. *Вихриев Б.С., Бурмистров В.М.*, ред. Ожоги: руководство для врачей. Л.: Медицина; 1986. 272.
3. *Унижаева А.Ю., Мартыничик С.А.* Медико-экономическая оценка затрат и качества стационарной помощи при ожоговой травме. Социальные аспекты здоровья населения. 2012; 28. URL: <http://vestnik.mednet.ru> (дата обращения: 06.07.2017).
4. *Алексеев А.А., Тюрников Ю.И.* Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2015 год. Термические поражения и их последствия: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 28–29 сентября 2016. Ялта; 2016: 17–20.
5. *Подойницына М.Г., Цепелев В.Л., Степанов А.В.* Изменение микроциркуляции при дермальных ожогах. Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2015; 1: 1893–1896.
6. *Bohr S., Patel S.J., Sarin D., Irimia D., Yarmush M.L., Berthiaume F.* Resolvin D2 prevents secondary thrombosis and necrosis in a mouse burn wound model. *Wound Repair Regen.* 2013; 21: 35–43.
7. *Алексеев А.А.* Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни. Комбустиология. 1999; 1. URL: <http://combustiology.ru/journal/> (дата обращения: 09.11.2017).
8. *Крутиков М.Г., Рахаев А.М.* Современные методы лечения пограничных ожогов IIIA степени и донорских ран. Комбустиология. 2000; 3. URL: <http://combustiology.ru/journal/> (дата обращения: 09.11.2017).
9. *Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г.* Ожоги: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2000. 480.
10. *Арьев Т.Я.* Термические поражения. Л.: Медицина; 1966. 702.
11. *Mann R., Heimbach D.* Prognosis and treatment of burns. *West. J. Med.* 1996; 165: 215–220.
12. *Алексеев А.А., Бобровников А.Э.* Местное консервативное лечение ожогов: рекомендации для врачей. М.: Мед. информ. агентство; 2015. 112.
13. *Докукина Л.Н., Квицинская Н.А., Погодин И.Е., Ларионова К.Д.* Применение гидрофильного геля Тизоль и его лекарственных композиций в лечении термических поражений у детей. II съезд комбустиологов России: сб. науч. тр. М.; 2008: 137–138.
14. *Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Хунафин С.Н.* Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8 (3): 25–30.
15. *Афоничев К.А., Филиппова О.В., Цветаев Е.В.* Оптимизация результатов и сроков лечения глубоких дермальных ожогов у детей. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2014; II (2): 9–11.
16. *Dematte M.F., Gemperli R., Salles A.G., Dolhnikoff M., Lanças T., Saldiva P.H., Ferreira M.C.* Mechanical evaluation of the resistance and elastance of post-burn scars after topical treatment with tretinoin. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66 (11): 1949–1954.
17. *Шаповалов С.Г.* Комбустиология чрезвычайных ситуаций: учебное пособие. СПб.: Политехника-сервис; 2014. 164.
18. *Devgan L., Bhat S., Aylward B., Spence S.* Modalities for the Assessment of Burn Wound Depth. *J. Burns & Wounds*. 2006; 5: 7–15.
19. *Кичемасов С.Х., Скворцов Ю.Р.* Боевая термическая травма. В кн.: Быков И.Ю., Ефименко Н.А., Гуманенко Е.К., ред. Военно-полевая хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 215–261.

20. Клячкин Л.М., Пинчук В.М. Ожоговая болезнь (клиника, патогенез, патологическая анатомия и лечение). Л.: Медицина; 1969. 480.
21. Jackson D.M. The diagnosis of the depth of burning. Br. J. Surg. 1953; 40 (164): 588–596.
22. Molnar J.A. Application of VAC Therapy in Burn Injury. In: Hiko Hyakusoku, Dennis P., Orgill L.T., Julian J.P., Ogawa R. (eds.). Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery. Berlin Heidelberg: Springer; 2010: 16–21.
23. Иаивили Б.П. О вторичном некрозе ткани при термических ожогах. Организация помощи больным с острой термической травмой и их лечение: материалы республиканской научной конференции. М.: Медицина; 1976: 88–90.
24. Agbenorku P., Fugar S., Joseph A., Hoyte-Williams P.E., Alhassan Z., Fareeda A. Management of severe burn injuries with topical heparin: the first evidence-based study in Ghana. Int. J. Burns Trauma. 2013; 3 (1): 30–36.
25. Докукина Л.Н., Ларионова К.Д., Аминов В.А., Сможный А.А. Патент РФ 2477999; 2013.
26. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Современные технологии местного консервативного лечения пострадавших от ожогов. Анналы хирургии. 2012; 2: 32–38.
27. Смирнов С.В., Логинов Л.П., Смирнов К.С. Термические поражения. В кн.: Савельев В.С., Кириенко А.И., ред. Клиническая хирургия: национальное руководство: в 3 т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008; I: 378–415.
28. Youel L., Evans E.B., Heare T.C., Herndon D.N., Larson D.L., Abston S. Skeletal suspension in the management of severe burns in children. A sixteen-year experience. J. Bone Joint. Surg. Am. 1986; 68 (9): 1375–1379.
29. Вишневский А.А., Шрайбер М.И. Военно-полевая хирургия: руководство для врачей и студентов. М.: Медицина; 1975. 319.
30. Winter G.D. Formation of the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. Nature. 1962; 193: 293–294.
31. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилава М.Г., Малютина Н.Б. Применение серебросодержащих мазей для лечения ожоговых ран: учебно-методическое пособие. М.: РМАПО; 2011. 28.
32. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Лагвилава М.Г. Тактика лечения пострадавших с остаточными длительно существующими ожоговыми ранами: методическая разработка. М.: РМАПО; 2011. 24.
33. Карякин Н.Н., Клеменова И.А., Перетягин П.В., Лузан А.С. Состояние микроциркуляции при лечении ожогов в условиях влажной среды. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Медицинские науки. 2015; 12: 1789–1791.
34. Парамонов Б.А., Малахов С.Ф., Сидельников В.О., Бадалов Б.И., Конусова В.Г., Симбирцев А.С., Крылов К.М., Агапов И.Л. Лечение ожогов дистальных отделов конечностей во влажной среде серебросодержащими препаратами. Комбустиология. 2000; 2. URL: <http://combustiolog.ru/journal/> (дата обращения: 10.11.2017).
35. Абаев Ю.К. Хирургическая повязка. Минск: Беларусь; 2005. 150.
36. Евтеев А.А., Тюрников Ю.И., Малютина Н.Б., Кальянов А.В., Сухов Т.Х., Горелова Е.Г. Традиции и новое в использовании средств местного лечения у больных с глубокими ожогами. Комбустиология. 2006; 26. URL: <http://combustiolog.ru/journal/> (дата обращения: 10.11.2017).
37. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 1: 18–24.
38. Филимонов К.А., Колсанов А.В. Усовершенствование способов местного лечения пациентов с локальными ожогами II, ШАБ, IV степени раневым покрытием «Активтекс БТЛ». Вестник новых медицинских технологий. 2012; 1. URL: <http://medtsu.tula.ru/> (дата обращения: 09.07.2017).
39. Храмлилин В.Н., ред. Местное лечение ран: учебное пособие для врачей и медицинских сестер. М.: Проспект; 2012. 64.
40. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. CONSILIUM medicum: Хирургия (прилож.). 2006; 2: 39–46.
41. Сидельников В.О., Парамонов Б.А., Иванцов В.А., Татарин С.Н., Емельянов В.И., Зиновьев Е.В., Челах А.Г. Опыт применения раневого покрытия «Фолидерм» при оказании помощи пострадавшим в ходе проведения антитеррористической операции на Северном Кавказе 1999–2001. Акту-

- альные проблемы современной тяжёлой травмы: тезисы докладов Всероссийской научной конференции. СПб.; 2001: 104–105.
42. Брейтман Р.Ш. Лечение ожогов полихлорвиниловыми пленочными повязками. В кн.: Ожоги. Л.; 1963: 18–19.
  43. Брейтман Р.Ш. Клиническое течение ожоговой раны при глубоких и обширных поражениях (тридцать лет спустя). Раны, ожоги, повязки: материалы 4-го Международного хирургического конгресса. Тель-Авив; 1996: 159–161.
  44. Войновский Е.А., Мензул В.А., Руденко Т.Г., ред., Юсупов И.Е., Войновский А.Е., Шехтер А.Б., Ковалев А.С., Гуллер А.Е. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М.: На боевом посту; 2015. 272.
  45. Widgerow A.D., Tocco-Tussardi I., King K., Banyard D., Chiang R., Awad A., Malkumyan S., Bhatnager S., Afzel H., Evans R.D. The Burn Wound Exudate – an under-utilized resource. *Burns*. 2015; 44 (1): 11–17.
  46. Мидленко В.И., Мензул В.А., Кобелев К.С. Опыт лечения пострадавших с поверхностными и пограничными ожогами пленочными повязками Mensul dressing в сочетании с мазью левомеколь. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 2: 72–77.
  47. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Гусаров В.Г., Елисеева Е.В., Замятин М.Н., Зырянов С.К., Кукес В.Г., Попов Д.А., Сидоренко С.В., Суворова М.П. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum. Хирургия. (Прил.)*. 2017; 7.1: 15–51.
  48. Ковалев А.С., Лойч И.Б., Мензул В.А., Войновский А.Е., Шехтер А.Б. Современные методы лечения поверхностных, пограничных ожогов IIIА степени и донорских ран в условиях собственной жидкой среды. Современные технологии лечения раненых в локальных конфликтах: материалы научно-практической конференции ГВКГ ВВ МВД России. Балашиха; 2009: 86–88.
  49. Ледовской С.Н., Бурда Ю.Е., Лазаренко В.А. Анализ клинической эффективности применения фетальных и зрелых аллогенных диплоидных фибробластов в лечении пограничных ожогов. Успехи современного естествознания. 2008; 9: 92–94.
  50. Антонов С. И., Стружина Е., Жуховска К., Коженевски Т., Мадру Р. Анализ неудачных результатов лечения при использовании некоторых современных методик раневого очищения и средств раневого покрытия (Nexobrid, Integra, Suprathel). Термические поражения и их последствия: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 28–29 сентября 2016. Ялта; 2016: 34–35.
  51. Cassidy C., St. Peter S.D., Lacey S., Beery M., Ward-Smith P., Sharp R.J., Ostlie D.J. Biobrane versus Duoderm for the treatment of intermediate thickness burns in children: a prospective, randomized trial. *Burns*. 2005; 31 (7): 890–893.

## CONSERVATIVE TREATMENT OF MINOR AND MODERATE BURNS

K.S. Kobelev<sup>1</sup>, V.I. Midlenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: kskobelev78@mail.ru

*The authors present a review of domestic and foreign literature devoted to local conservative treatment of minor and moderate burns.*

*Up to 80 % of patients seeking help for thermal trauma have minor and moderate burns. Rational, effective and painless local conservative treatment, which contributes to rather rapid independent epithelization of such thermal lesions, presents a topical problem. Burn wound repair depends on the method of local treatment. According to different authors, this process takes 6–14 days for minor burns and 21–42 days for moderate burns. In routine treatment, i.e. use of single-layered gauze dressings with antiseptics and additional drying (heat fans, air-fluidized support), the healing of minor and moderate burns*

is often complicated by the secondary wound deepening. It leads to treatment prolongation and rough scar formation. Modern synthetic interactive bandages, which create moist environment in the wound, are an effective means of local treatment of minor and moderate burns. However, their use is limited because of high prices for small bandages. A promising method of local burn wound therapy is a technique of treating burns in their own liquid medium under polyethylene film bandages. This method is considered to be simple and easy.

Thus, the improvement and search for new methods of local treatment of minor and moderate burns is still an urgent problem.

**Keywords:** burns, local treatment, film dressings, concept of moist wound healing, liquid environment.

## References

1. *Zdravookhranenie v Rossii* [Healthcare in Russia]. 2015: stat. sb. Moscow: Rosstat; 2015. 174 (in Russian).
2. Vikhriev B.S., Burmistrov V.M. *Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachey* [Burns: Physician's Manual]. Leningrad: Meditsina; 1986. 272 (in Russian).
3. Unizhaeva A.Yu., Martynchik S.A. Mediko-ekonomicheskaya otsenka zatrat i kachestva stacionarnoy pomoshchi pri ozhogovoy travme [Medical and cost-effective assessment of inpatient care quality in patients with burn wounds]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* [Social aspects of public health]. 2012; 28. Available at: <http://vestnik.mednet.ru> (accessed: 06.07.2017) (in Russian).
4. Alekseev A.A., Tyurnikov Yu.I. Osnovnye statisticheskie pokazateli raboty ozhogovykh stacionarov Rossiyskoy Federatsii za 2015 god [Basic statistical indicators of burn units in the Russian Federation (2015)]. *Termicheskie porazheniya i ikh posledstviya: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Thermal wounds and their consequences: Proceedings of All-Russian research-to-practice conference with international participation]. September 28–29, 2016. Yalta; 2016: 17–20 (in Russian).
5. Podoyunitsyna M.G., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Izmenenie mikrotsirkulyatsii pri dermal'nykh ozhogakh [Microcirculatory change after skin burns]. *Fundamental'nye issledovaniya. Meditsinskie nauki*. 2015; 1: 1893–1896 (in Russian).
6. Bohr S., Patel S.J., Sarin D., Irimia D., Yarmush M.L., Berthiaume F. Resolvin D2 prevents secondary thrombosis and necrosis in a mouse burn wound model. *Wound Repair Regen*. 2013; 21: 35–43.
7. Alekseev A.A. Sovremennye metody lecheniya ozhogov i ozhogovoy bolezni [Treatment of burns and burn disease: Modern methods]. *Kombustologiya*. 1999; 1. Available at: <http://combustolog.ru/journal/> (accessed: 09.11.2017) (in Russian).
8. Krutikov M.G., Rakhaev A.M. Sovremennye metody lecheniya pogranichnykh ozhogov IIIA stepeni i donorskikh ran [Modern methods of treatment of moderate full-thickness burns and donor wounds]. *Kombustologiya*. 2000; 3. Available at: <http://combustolog.ru/journal/> (accessed: 09.11.2017) (in Russian).
9. Paramonov B.A., Porembskiy Ya.O., Yablonskiy V.G. *Ozhogi: rukovodstvo dlya vrachey* [Burns: Physician's manual]. St. Petersburg: SpetsLit; 2000. 480 (in Russian).
10. Ar'ev T.Ya. *Termicheskie porazheniya* [Thermal lesions]. Leningrad: Meditsina; 1966. 702 (in Russian).
11. Mann R., Heimbach D. Prognosis and treatment of burns. *West. J. Med*. 1996; 165: 215–220.
12. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E. *Mestnoe konservativnoe lechenie ozhogov: rekomendatsii dlya vrachey* [Local conservative treatment of burns: Physician's manual]. Moscow: Med. inform. agentstvo; 2015. 112 (in Russian).
13. Dokukina L.N., Kvitsinskaya N.A., Pogodin I.E., Larionova K.D. Primenenie gidrofil'nogo gelya Tizol' i ego lekarstvennykh kompozitsiy v lechenii termicheskikh porazheniy u detey [Hydrophilic gel Tizol and its medical compositions in the treatment of thermal lesions in children]. *II s'ezd kombustologov Rossii* [2<sup>nd</sup> Congress of Combustologists of Russia]; sb. nauch. tr. Moscow; 2008: 137–138 (in Russian).
14. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Khunafin S.N. Lechenie poverkhnostnykh i pogranichnykh ozhogovykh ran s primeneniem sovremennykh ranevykh povyazok [Treatment of minor and moderate burn wounds using modern wound dressings]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2013; 8 (3): 25–30 (in Russian).
15. Afonichev K.A., Filippova O.V., Tsvetaev E.V. Optimizatsiya rezul'tatov i srokov lecheniya glubokikh dermal'nykh ozhogov u detey [Optimization of results and terms of treatment in children with deep skin



- burns]. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2014; II (2): 9–11 (in Russian).
16. Dematte M.F., Gemperli R., Salles A.G., Dolhnikoff M., Lanças T., Saldiva P.H., Ferreira M.C. Mechanical evaluation of the resistance and elastance of post-burn scars after topical treatment with tretinoin. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66 (11): 1949–1954.
  17. Shapovalov S.G. *Kombustiologiya chrezvychaynykh situatsiy: uchebnoe posobie* [Combustiology of emergency situations: Work-book]. St. Petersburg: Politekhnikaservis; 2014. 164 (in Russian).
  18. Devgan L., Bhat S., Aylward B., Spence S. Modalities for the Assessment of Burn Wound Depth. *J. Burns & Wounds*. 2006; 5: 7–15.
  19. Kichemasov S.Kh., Skvortsov Yu.R. Boevaya termicheskaya travma [Combat thermal trauma]. In: Bykov I.Yu., Efimenko N.A., Gumanenko E.K. *Voенно-polevaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo* [Military field surgery: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 215–261 (in Russian).
  20. Klyachkin L.M., Pinchuk V.M. *Ozhogovaya bolezn' (klinika, patogenez, patologicheskaya anatomiya i lechenie)* [Burn disease (clinic, pathogenesis, pathological anatomy and treatment)]. Leningrad: Meditsina; 1969. 480 (in Russian).
  21. Jaskson D.M. The diagnosis of the depth of burning. *Br. J. Surg.* 1953; 40 (164): 588–596.
  22. Molnar J.A. Application of VAC Therapy in Burn Injury. In: Hiko Hyakusoku, Dennis P., Orgill L.T., Julian J.P., Ogawa R. (eds.). *Color Atlas of Burn Reconstructive Surgery*. Berlin Heidelberg: Springer; 2010. 16–21.
  23. Iashvili B.P. O vtorichnom nekroze tkani pri termicheskikh ozhogakh [Secondary tissue necrosis with thermal burns]. *Organizatsiya pomoshchi bol'nym s ostroy termicheskoy travmoy i ikh lechenie: materialy respublikanskoй nauchnoy konferentsii* [Care for patients with acute thermal trauma and their treatment: Proceedings of All-republic scientific conference]. Moscow: Meditsina; 1976: 88–90 (in Russian).
  24. Agbenorku P., Fugar S., Joseph A., Hoyte-Williams P.E., Alhassan Z., Fareeda A. Management of severe burn injuries with topical heparin: the first evidence-based study in Ghana. *Int. J. Burns Trauma*. 2013; 3 (1): 30–36.
  25. Dokukina L.N., Larionova K.D., Aminev V.A., Smozhnyy A.A. *Patent RF 2477999*; 2013 (in Russian).
  26. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E. Sovremennye tekhnologii mestnogo konservativnogo lecheniya post-radavshikh ot ozhogov [Modern technologies of local conservative treatment of patients with burns]. *Annaly khirurgii*. 2012; 2: 32–38 (in Russian).
  27. Smirnov C.V., Loginov L.P., Smirnov K.S. Termicheskie porazheniya. V kn.: Savel'ev V.S., Kirienko A.I., red. *Klinicheskaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo* [Clinical surgery: National guidelines]; in 3 volumes. Moscow: GEOTAR-Media; 2008; I: 378–415 (in Russian).
  28. Youel L., Evans E.B., Heare T.C., Herndon D.N., Larson D.L., Abston S. Skeletal suspension in the management of severe burns in children. A sixteen-year experience. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 1986; 68 (9): 1375–1379.
  29. Vishnevskiy A.A., Shrayber M.I. *Voенно-polevaya khirurgiya: rukovodstvo dlya vrachey i studentov* [Military field surgery: Guidance for physicians and students]. Moscow: Meditsina; 1975. 319 (in Russian).
  30. Winter G.D. Formation of the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature*. 1962; 193: 293–294.
  31. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Lagvilava M.G., Malyutina N.B. *Primenenie serebrosoderzhashchikh mazey dlya lecheniya ozhogovykh ran: uchebno-metodicheskoe posobie* [Use of silver-containing ointments while treating burn wounds: Student book]. Moscow: RMAPO; 2011. 28 (in Russian).
  32. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Lagvilava M.G. *Taktika lecheniya postradavshikh s ostatochnymi dlitel'no sushchestvuyushchimi ozhogovymi ranami: metodicheskaya razrabotka* [Treating victims with residual long-term burn injuries: Guidance paper]. Moscow: RMAPO; 2011. 24 (in Russian).
  33. Karyakin N.N., Klemenova I.A., Peretyagin P.V., Luzan A.S. Sostoyanie mikrotsirkulyatsii pri lechenii ozhogov v usloviyakh vlazhnoy sredy [Microcirculation in treating burns in moist environment]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. Meditsinskie nauki*. 2015; 12: 1789–1791 (in Russian).

34. Paramonov B.A., Malakhov S.F., Sidel'nikov V.O., Badalov B.I., Konusova V.G., Simbirtsev A.S., Krylov K.M., Agapov I.L. Lechenie ozhogov distal'nykh otdelov konechnostey vo vlazhnoy srede serebrosoderzhashchimi preparatami [Treatment of distal limb burns in moist environments with silver-containing medications]. *Kombustologiya*. 2000; 2. Available at: <http://combustolog.ru/journal/> (accessed: 10.11.2017) (in Russian).
35. Abaev Yu.K. *Khirurgicheskaya povyazka* [Surgical dressing]. Minsk: Belarus'; 2005. 150 (in Russian).
36. Evteev A.A., Tyurnikov Yu.I., Malyutina N.B., Kal'yanov A.V., Sukhov T.Kh., Gorelova E.G. Traditsii i novoe v ispol'zovanii sredstv mestnogo lecheniya u bol'nykh s glubokimi ozhogami [Traditional and new methods in local treatment of patients with deep burns]. *Kombustologiya*. 2006; 26. Available at: <http://combustolog.ru/journal/> (accessed: 10.11.2017) (in Russian).
37. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Tyuryumin V.S. Sovremennyye metody lecheniya gnoynykh ran [Modern methods of purulent wound treatment]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 1: 18–24 (in Russian).
38. Filimonov K.A., Kolsanov A.V. Uovershenstvovanie sposobov mestnogo lecheniya patsientov s lokal'nymi ozhogami II, IIIAB, IV stepeni ranevym pokrytiem «Aktivteks BTL» [New methods of local treatment of patients with different types of burns using wound cover “ActiveTech BTL”]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012; 1. Available at: <http://medtsu.tula.ru/> (accessed: 09.07.2017) (in Russian).
39. Khramilin V.N. *Mestnoe lechenie ran: uchebnoe posobie dlya vrachey i meditsinskikh sester* [Local treatment of wounds: Textbook for doctors and nurses]. Moscow: Prospekt; 2012. 64 (in Russian).
40. Kuznetsov N.A., Nikitin V.G. Shchadyashchie khirurgicheskie vmeshatel'stva i interaktivnye povyazki v lechenii infitsirovannykh ran [Gentle surgical interventions and interactive bandages while treating infected wounds]. *CONSILIUM medicum: Khirurgiya*. 2006; 2: 39–46 (in Russian).
41. Sidel'nikov V.O., Paramonov B.A., Ivantsov V.A., Tatarin S.N., Emel'yanov V.I., Zinov'ev E.V., Chelakh A.G. Opyt primeneniya ranevogo pokrytiya “Foliderm” pri okazanii pomoshchi postradavshim v khode provedeniya antiterroristicheskoy operatsii na Severnom Kavkaze 1999–2001 [Use of wound cover “Foliderm” while treating victims of the anti-terrorist operation in the North Caucasus, 1999–2001]. *Aktual'nye problemy sovremennoy tyazheloy travmy: tezisy dokladov Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii* [Topical problems of modern severe trauma: Proceedings of the All-Russian Scientific Conference]. St. Petersburg; 2001: 104–105 (in Russian).
42. Breytman R.Sh. Lechenie ozhogov polikhlorvinilovymi plenochnymi povyazkami [Burn treatment with polyvinylchloride film dressings]. In: *Ozhogi* [Burns]. Leningrad; 1963: 18–19 (in Russian).
43. Breytman R.Sh. Klinicheskoe techenie ozhogovoy rany pri glubokikh i obshirnykh porazheniyakh (tridsat' let spustya) [Clinical course of burn wounds with deep and severe lesions (thirty years later)]. *Rany, ozhogi, povyazki: materialy 4-go Mezhdunarodnogo khirurgicheskogo kongressa* [Wounds, burns, bandages: Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Surgical Congress]. Tel-Aviv; 1996: 159–161 (in Russian).
44. Voynovskiy E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G., Yusupov I.E., Voynovskiy A.E., Shekhter A.B., Koval'ev A.S., Guller A.E. *Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede* [Treating burn wounds in its own liquid medium]. Moscow: Na boevom postu; 2015. 272 (in Russian).
45. Widgerow A.D., Tocco-Tussardi I., King K., Banyard D., Chiang R., Awad A., Malkumyan S., Bhatnager S., Afzel H., Evans R.D. The Burn Wound Exudate – an under-utilized resource. *Burns*. 2015; 44 (1): 11–17.
46. Midlenko V.I., Menzul V.A., Kobelev K.S. Opyt lecheniya postradavshikh s poverkhnostnymi i pogrannichnymi ozhogami plenochnymi povyazkami Mensul dressing v sochetanii s maz'yu levomekol' [Experience in the treatment of patients with first- and second-degree burns using film dressing “Mensul Dressing”]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2016; 2: 72–77 (in Russian).
47. Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N., Beloborodov V.B., Briko N.I., Brusina E.B., Gusev V.G., Eliseeva E.V., Zamyatin M.N., Zyryanov S.K., Kukes V.G., Popov D.A., Sidorenko S.V., Suvorova M.P. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi: metodicheskie rekomendatsii dlya lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy Moskvy [Antimicrobial Therapy Control Strategy (ATCS) program in inpatient medical care: Methodological guidelines for general health institutions in Moscow]. *Consilium Medicum. Khirurgiya*. 2017; 7.1: 15–51 (in Russian).

48. Kovalev A.S., Loych I.B., Menzul V.A., Voynovskiy A.E., Shekhter A.B. Sovremennyye metody lecheniya poverkhnostnykh, pogranichnykh ozhogov IIIA stepeni i donorskikh ran v usloviyakh sobstvennoy zhidkoy sredy [Modern methods of treatment of minor and moderate burns and donor wounds in its own liquid medium]. *Sovremennyye tekhnologii lecheniya ranenykh v lokal'nykh konfliktakh: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii GVKG VV MVD Rossii* [Modern technologies for treating the wounded in local conflicts: Proceedings of science-to-practice conference, Military Committee, Ministry of Internal Affairs of Russia]. Balashikha; 2009: 86–88 (in Russian).
49. Ledovskoy S.N., Burda Yu.E., Lazarenko V.A. Analiz klinicheskoy effektivnosti primeneniya fetal'nykh i zrelykh allogennykh diploidnykh fibroblastov v lechenii pogranichnykh ozhogov [Clinical efficacy of fetal and mature allogenic diploid fibroblasts while treating moderate burns]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2008; 9: 92–94 (in Russian).
50. Antonov S.I., Struzhina E., Zhukhovska K., Kozhenevski T., Madru R. Analiz neudachnykh rezul'tatov lecheniya pri ispol'zovanii nekotorykh sovremennykh metodik ranevogo ochishcheniya i sredstv ranevogo pokrytiya (Nexobrid, Integra, Suprathel) [Failures in treatment while using some modern methods of wound cleansing and wound treatment (Nexobrid, Integra, Suprathel)]. *Termicheskie porazheniya i ikh posledstviya: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Thermal damage and their consequences: Proceedings of All-Russian science-to-practice conference with international participation]. September 28–29, 2016. Yalta; 2016: 34–35 (in Russian).
51. Cassidy C., St. Peter S.D., Lacey S., Beery M., Ward-Smith P., Sharp R.J., Ostlie D.J. Biobrane versus Duoderm for the treatment of intermediate thickness burns in children: a prospective, randomized trial. *Burns*. 2005; 31 (7): 890–893.

УДК 616.831-001.34:8-089  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8736

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЭКСПЕРТИЗЕ ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

И.Е. Повереннова, А.В. Захаров, К.Н. Мельников, М.В. Куров

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия

e-mail: konstanmelni@yandex.ru

*Черепно-мозговая травма является актуальной медико-социальной проблемой. Легкая черепно-мозговая травма, к которой относят сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени, является наиболее распространенным видом закрытой черепно-мозговой травмы. Распознавание легкой черепно-мозговой травмы часто представляет непростую задачу, ибо в отличие от более тяжелых форм оно основано преимущественно на субъективной оценке имеющейся симптоматики при отсутствии объективных данных.*

*Цель исследования – улучшить диагностику легкой черепно-мозговой травмы с помощью изучения вариабельности сердечного ритма для объективизации вегетативных нарушений как основных проявлений заболевания.*

*Материалы и методы. Исследовано 134 пациента в возрасте от 18 до 60 лет с легкой черепно-мозговой травмой, которым производилась оценка состояния вегетативной нервной системы с использованием клинических тестов и кардиоинтервалографии в различные периоды травмы. Результаты. Полученные данные свидетельствуют, что легкая черепно-мозговая травма приводит к раскоординированности деятельности вегетативной нервной системы в остром периоде. Это указывает на снижение адаптационных резервов организма, а также существенно сказывается на качестве жизни пациента. Кардиоинтервалография помогает выявить и объективизировать вегетативные нарушения при легкой черепно-мозговой травме, оценить их динамику на фоне проводимой терапии, что способствует диагностике и экспертизе данного вида травм.*

**Ключевые слова:** легкая черепно-мозговая травма, вегетативная дисфункция, кардиоинтервалография.

**Введение.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из важнейших проблем здравоохранения и общества в целом. Это обусловлено несколькими обстоятельствами: масштабностью ее распространения, особенно среди детей и лиц молодого возраста, высокой летальностью, постоянной или временной нетрудоспособностью пострадавших, экономическими потерями для семьи и государства. Повсеместная распространенность ЧМТ среди мужчин в 2–3 раза превышает таковую среди женщин с сохранением этой зависимости во всех возрастных категориях, кроме младенцев и стариков [1]. Наиболее часто ЧМТ получают мужчины в возрасте 20–39 лет. На лечение и реабилитацию пострадавших с ЧМТ во всем мире тратятся огромные средства. Так, лечение одного больного с легкой ЧМТ в США обходится в 2700 долларов [2].

Среди причин ЧМТ в России преобладает бытовой травматизм – 49–78 % случаев, в т.ч. на долю умышленного травматизма приходится 26–49 %. Дорожно-транспортный травматизм по частоте занимает второе место – 10–30 % (преимущественно в связи с автодорожными авариями). Производственный травматизм составляет 12–15 % случаев. Около 20 % пострадавших в России получают ЧМТ, находясь в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [1, 3, 4].

К легкой ЧМТ относят сотрясение головного мозга (СГМ) и ушиб головного мозга легкой степени. Распознавание легкой ЧМТ часто представляет непростую задачу, ибо в отличие от более тяжелых форм оно основано преимущественно на субъективной оценке имеющейся симптоматики при отсутствии объективных данных. Кроме того, важным

аспектом является экспертиза временной нетрудоспособности, а также качества и эффективности проводимого обследования и лечения, основной задачей которой является определение возможности данного человека выполнять свои профессиональные обязанности в зависимости от медицинского и социального критериев [5].

В связи с вышесказанным объективизация легкой ЧМТ является важной задачей, и ее решению могут способствовать различные методы диагностики, к которым можно отнести исследование вариабельности сердечного ритма посредством кардиоинтервалографии с функциональными пробами [6]. Анализ вариабельности сердечного ритма основан на определении последовательности интервалов R-R электрокардиограммы (также их называют NN-интервалами (normal-to-normal)), т.е. учитываются промежутки только между нормальными сокращениями. Благодаря этому можно получить информацию о влиянии на работу сердца вегетативной нервной системы и ряда гуморальных и рефлекторных факторов [7].

Таким образом, ритм сердца служит реакцией организма на различные раздражения внешней и внутренней среды. Частота сердечных сокращений является интегрированным показателем взаимодействия трех регулирующих сердечный ритм факторов: рефлекторного симпатического, рефлекторного парасимпатического и гуморального. Изменение ритма сердца – универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды. В определенной степени оно характеризует баланс между тонусом симпатического и парасимпатического отделов [8].

Анализ вариабельности сердечного ритма дает возможность оценить функциональное состояние человека, кроме того, позволяет следить за динамикой и выявлять патологические состояния. Исследование вариабельности ритма сердца является наиболее адекватным и в то же время простым методом оценки симпатико-парасимпатического баланса, что служит основой для объективной диагностики вегетативной дисфункции при легкой черепно-мозговой травме [7, 9].

**Цель исследования.** Улучшить диагностику легкой черепно-мозговой травмы с помощью изучения вариабельности сердечного ритма для объективизации вегетативных нарушений.

**Материалы и методы.** Работа основана на результатах исследования 134 пациентов с легкой ЧМТ (109 чел. – с первичной, 25 чел. – с повторной) и группы сравнения из 25 здоровых лиц. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Обследованию подвергались подписавшие письменное информированное согласие лица обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, получившие легкую ЧМТ за 1–3 дня до начала исследования и не лечившиеся на протяжении этого времени. Критериями исключения были срок давности ЧМТ более трех дней, предшествующее лечение по поводу ЧМТ, беременность, тяжелая соматическая патология, отказ от подписания письменного информированного согласия.

Диагноз легкой ЧМТ каждому обследованному ставился по международным стандартам на основании проведения клинического и рентгенологического исследования. Клиническое исследование включало опрос (сбор анамнеза и жалоб), общий и неврологический осмотр, проведение физикальных методов обследования; рентгенологическое обследование – стандартную рентгенографию черепа в прямой и боковой проекциях, по показаниям – КТ или МРТ головного мозга.

Также для определения состояния вегетативной нервной системы применялся опросник А.М. Вейна, где вегетативная дисфункция определялась при значениях более 15 баллов [9]. Для оценки вегетативного статуса пациента проводилось изучение вариабельности сердечного ритма: фоновое исследование, проба с глубоким управляемым дыханием (дыхательная проба), проба Вальсальвы и ортостатическая проба. Для изучения вариабельности сердечного ритма использовался аппарат ВНС-Спектр. Исследования осуществлялись в острейшем периоде ЧМТ (1–3-й день), на 7–10-й и на 20–21-й дни после травмы. Всем пациентам проводилась терапия в соответствии со стандартами лечения легкой ЧМТ.

Как основной метод статистической обработки использовался парный и двухвыбо-

рочный t-тест, а также однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

В качестве основных инструментальных параметров кардиоинтервалографии применялась оценка общего спектра мощности спектрограммы variability сердечного ритма (ОСМ); высокочастотный спектральный диапазон спектрограммы – HF от 0,4 до 0,15 Гц; низкочастотный спектральный диапазон – медленные волны 1-го порядка (LF) от 0,15 до 0,04 Гц. Эти параметры оценивались при выполнении различных проб, в частности пробы Вальсальвы с вычислением интегративного показателя как отношения максимального по продолжительности интервала R-R после пробы к минимальному по продолжительности во время пробы. Проба Вальсальвы является интегральным показателем симпатического и парасимпатического баланса активности барорецепторов. Ортостатическая проба используется для оценки кардиоинтервалографии при вертикализации пациента и характеризует функцию симпатической нервной системы.

**Результаты и обсуждение.** Исследованных пациентов беспокоила головная боль,

головокружение, слабость, тошнота, снижение работоспособности, нарушения сна и др. Очаговой неврологической симптоматики не выявлялось. Отмечались вегетативные нарушения: лабильность пульса, гипергидроз ладоней, колебания артериального давления, «игра зрачков» и другие симптомы различной степени выраженности, вызванные функциональными расстройствами со стороны вегетативной нервной системы. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга в остром периоде каких-либо патологических изменений не обнаруживала.

У всех пациентов после проведенного лечения на 20–21-й день отмечалась положительная динамика: уменьшалась или исчезала головная боль, общая слабость, регрессировала рассеянная неврологическая симптоматика, улучшалось общее самочувствие, сон. У больных с повторной легкой ЧМТ заболевание протекало с более выраженными и более длительными клиническими проявлениями. В табл. 1 представлена динамика усредненных показателей вегетативной дисфункции при исследовании с помощью опросника А.М. Вейна по периодам наблюдения в группах больных.

Таблица 1

**Результаты исследования вегетативной дисфункции по опроснику А.М. Вейна, M [Q1; Q3]**

Группы исследования	1–3-й день	7–10-й день	20–21-й день
Первичная легкая ЧМТ	23 [21; 26]*	18 [16; 20]*	11 [9; 14]
Повторная легкая ЧМТ	24 [21; 26]*	19 [17; 21]*	14 [13; 14]
Здоровые	11 [9; 12]		

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми испытуемыми; Q1 – значение нижнего квартиля; Q3 – значение верхнего квартиля.

Как видно, в остром периоде у всех исследованных больных определялась высокая степень выраженности вегетативной дисфункции, которая снижалась на фоне терапии к 7–10-му дню и нормализовалась к 20–21-му дню после получения травмы, при этом отмечалось статистически достоверное уменьшение показателей по опроснику А.М. Вейна у пациентов двух групп ис-

следования на 7–10-й ( $F=4,37$ ;  $p=0,038$ ) и 20–21-й ( $F=23,08$ ;  $p=0,001$ ) дни после травмы.

В табл. 2 представлена динамика усредненных показателей кардиоинтервалографии по периодам наблюдения в группах исследования.

Как видно, основной показатель (общая спектральная мощность), показывающий уровень адаптивных возможностей организма,

достоверно снижен в остром периоде легкой ЧМТ и далее повышается, приближаясь к показателю группы сравнения к 20–21-му дню. Симпатическая составляющая симпатико-

парасимпатического баланса достоверно преобладает над парасимпатической, постепенно приближаясь к норме на фоне проводимой терапии.

Таблица 2

**Динамика показателей variability сердечного ритма  
у исследованных пациентов, М [Q1; Q3]**

Исследуемые группы больных	Проба		1–3-й день	7–10-й день	20–21-й день	Здоровые	
Первичная легкая ЧМТ	Фоновая проба	ОСМ, ед.	1748 [1735; 1761]*	1784 [1781; 1787]*	2313 [2353; 2356]*	2583 [2456; 2657]	
		HF, %	68 [68; 70]*	63 [62; 64]*	55 [54; 57]*	54 [53; 56]	
		LF, %	31 [30; 32]*	37 [36; 38]*	44 [43; 46]*	46 [43; 48]	
	Ортостатическая проба	ОСМ, ед.	1239 [1235; 1244]*	1652 [1652; 1658]*	2217 [2215; 2222]*	2433 [2345; 2478]	
		HF, %	75 [74; 75]*	65 [65; 67]*	58 [57; 59]	58 [53; 60]	
		LF, %	25 [24; 26]*	35 [33; 35]*	42 [41; 43]	42 [40; 45]	
	Проба Вальсальвы	Коэфф. Вальсальвы N>1,7	1,5 [1,1; 1,6]*	1,6 [1,4; 1,7]*	1,7 [1,5; 1,8]*	2,0 [1,8; 2,3]	
	Дыхательная проба	LF/HF (R-R <sub>max</sub> /R-R <sub>min</sub> )	1,3 [1,1; 1,5]*	1,3 [1,0; 1,4]*	1,4 [1,2; 1,6]*	1,6 [1,5; 1,7]	
	Повторная легкая ЧМТ	Фоновая проба	ОСМ, ед.	1619 [1608; 1630]*	1759 [1755; 1763]*	2214 [2213; 2216]*	2583 [2454; 2675]
			HF, %	71 [70; 71]*	68 [67; 69]*	61 [59; 62]*	54 [52; 58]
LF, %			29 [29; 30]*	32 [31; 33]*	39 [38; 40]*	46 [44; 48]	
Ортостатическая проба		ОСМ, ед.	1215 [1211; 1219]*	1590 [1587; 1599]*	2116 [2114; 2120]*	2433 [2424; 2567]	
		HF, %	78 [78; 79]	69 [68; 70]	67 [66; 68]	58 [52; 67]	
		LF, %	22 [21; 22]*	31 [30; 32]*	33 [32; 35]*	42 [40; 46]	
Проба Вальсальвы		Коэфф. Вальсальвы N>1,7	1,4 [1,2; 1,7]	1,5 [1,2; 1,7]	1,6 [1,3; 1,8]	2,0 [1,8; 2,4]	
Дыхательная проба		LF/HF (R-R <sub>max</sub> /R-R <sub>min</sub> )	1,2 [1,0; 1,4]	1,3 [1,1; 1,5]	1,3 [1,2; 1,6]	1,6 [1,4; 1,8]	

Ортостатическая проба, активирующая симпатическую составляющую, показывает резкое повышение ее уровня. В то же время проба Вальсальвы и дыхательная проба указывает на уменьшение парасимпатической составляющей в остром периоде легкой ЧМТ. Таким образом, на фоне терапии отмечается постепенное «сглаживание» колебаний вегетативного тонуса.

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод, что даже легкая ЧМТ приводит к раскоординированности деятельности вегетативной нервной системы в остром периоде травмы, что указывает на снижение адаптационных резервов организма, а также существенно сказывается на качестве жизни пациента [2, 8, 9]. Исследование variability сердечного ритма при легкой ЧМТ позволяет выявить патологические рефлекторные реакции, не оцениваемые

при клиническом осмотре, что способствует объективизации как диагноза легкой ЧМТ, так и динамики течения заболевания на фоне терапии [5, 7].

**Заключение.** Изучение variability сердечного ритма открывает широкие возможности для оценки тонуса вегетативной нервной системы у здоровых людей и больных с сердечно-сосудистой, неврологической и другой патологией. Исследование variability сердечного ритма позволяет расширить представления о физиологических процессах в организме, механизмах заболеваний и действии лекарственных препаратов, что способствует объективной диагностике изменений со стороны вегетативной нервной системы, своевременной коррекции терапии, а также экспертизе временной нетрудоспособности пациентов с черепно-мозговой травмой.

### Литература

1. *Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А.* Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор; 2010. 640.
2. *Sloan T.B.* Electrophysiologic monitoring in head injury. *New-Horiz.* 2002; 3 (3): 431–438.
3. *Фирсов С.А., Матвеев Р.П., Вилова Т.В.* Сочетанные черепно-мозговые и скелетные травмы, ассоциированные с алкогольным потреблением. *Экология человека.* 2015; 1: 36–39.
4. *Захаров А.В., Повереннова И.Е., Куров М.В., Хивинцева Е.В.* Клинические и инструментальные факторы риска возникновения эпилептических припадков у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016; 12 (3): 366–370.
5. *Коробов М.В., Помников В.Г., ред.* Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. СПб.: Питер; 2013. 800.
6. *Михайлов В.М.* Variability сердечного ритма: опыт практического применения. Иваново; 2002. 290.
7. *Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В.* Variability сердечного ритма. Харьков; 2010. 131.
8. *Williams M.A., Haskell W.L., Ades P.A.* Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the american heart association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation.* 2007; 116: 572–576.
9. *Вейн А.М., ред.* Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 749.



## INDICATORS OF HEART RATE VARIABILITY IN COMPREHENSIVE DIAGNOSIS AND MEDICAL EVALUATION OF MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY

I.E. Poverennova, A.V. Zakharov, K.N. Mel'nikov, M.V. Kurov

Samara State Medical University, Samara, Russia

e-mail: konstanmelni@yandex.ru

*Traumatic brain injury is an urgent medical and social problem. Mild traumatic brain injury, which includes concussion and mild brain contusion, is the most common type of closed craniocerebral injury. Diagnosing a mild traumatic brain injury is often a difficult task, as unlike severe traumatic brain injury it is based primarily on a subjective assessment of symptoms and signs without any objective data.*

*The aim of the study is to improve the diagnosis of mild traumatic brain injury while studying the heart rate variability to objectify autonomic disorders as the main manifestations of the disease.*

*Materials and Methods. The authors examined 134 patients, aged 18–60, with mild traumatic brain injury. All the patients underwent autonomic nervous system assessment at various periods of traumatic disease. Clinical tests and cardiointervalography were used for these purposes.*

*Results. The data obtained prove that acute mild traumatic brain injury leads to atactic activity of the autonomic nervous system. This indicates the decrease in adaptive reserves of the organism, and also significantly affects the quality of patient's life. Cardiointervalography helps to identify and objectify autonomic disorders in mild traumatic brain injury, to evaluate their dynamics taking into consideration the ongoing therapy. All these measures contribute to diagnosis and evaluation of this type of injury.*

**Keywords:** mild traumatic brain injury, autonomic dysfunction, cardiointervalography.

### References

1. Konovalov A.N., Likhterman L.B., Potapov A.A. *Klinicheskoe rukovodstvo po cherepno-mozgovoy travme* [Traumatic brain injury: clinical guidance]. Moscow: Antidor; 2010. 640 (in Russian).
2. Sloan T.B. Electrophysiologic monitoring in head injury. *New-Horiz.* 2002; 3 (3): 431–438.
3. Firsov S.A., Matveev R.P., Vilova T.V. Sochetannye cherepno-mozgovye i skeletnye travmy, assotsirovannye s alkohol'nym potrebleniem [Concomitant traumatic brain injuries and orthopedic traumas caused by alcohol overuse]. *Ekologiya cheloveka.* 2015; 1: 36–39 (in Russian).
4. Zakharov A.V., Poverennova I.E., Kurov M.V., Khivintseva E.V. Klinicheskie i instrumental'nye faktory riska vozniknoveniya epilepticheskikh pripadkov u patsientov, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu [Clinical and instrumental risk factors for epileptic seizures in patients with craniocerebral trauma]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2016; 12 (3): 366–370 (in Russian).
5. Korobov M.V., Pomnikov V.G. *Spravochnik po mediko-sotsial'noy ekspertize i reabilitatsii* [Handbook of medical and social evaluation and rehabilitation]. St. Petersburg: Piter; 2013. 800 (in Russian).
6. Mikhaylov V.M. *Variabel'nost' serdechnogo ritma: opyt prakticheskogo primeneniya* [Heart rate variability: Results]. Ivanovo; 2002. 290 (in Russian).
7. Yabluchanskiy N.I., Martynenko A.V. *Variabel'nost' serdechnogo ritma.* [Heart rate variability]. Khar'kov; 2010. 131 (in Russian).
8. Williams M.A., Haskell W.L., Ades P.A. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American heart association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation.* 2007; 116: 572–576.
9. Veyn A.M. *Vegetativnye rasstroystva: klinika, lechenie, diagnostika* [Autonomic disorders: clinical findings, treatment, diagnosis]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. 749 (in Russian).

УДК 616.12-008.331  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8737

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ГЕОМЕТРИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Э.И. Полозова, Н.Н. Мамкина

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

e-mail: ellanac78@mail.ru

*Цель работы – изучение особенностей ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией без метаболических нарушений.*

*Материалы и методы.* Обследовано 60 больных артериальной гипертензией без метаболических нарушений (группа сравнения) и 60 пациентов с метаболическим синдромом (основная группа). Пациентам анализируемых групп проведена оценка данных эхокардиографического исследования, на основании которых выделены типы ремоделирования левого желудочка.

*Результаты.* В работе показано, что для пациентов с метаболическим синдромом характерна большая частота развития гипертрофии левого желудочка по сравнению с больными артериальной гипертензией без метаболических нарушений. В структуре геометрических типов левого желудочка у больных с метаболическим синдромом преобладает концентрическая гипертрофия левого желудочка; у больных артериальной гипертензией без метаболических нарушений эксцентрическая гипертрофия левого желудочка является наиболее распространенным вариантом ремоделирования сердца. Диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдается при всех изученных типах ремоделирования сердца среди пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом, наиболее часто – при эксцентрической и концентрической гипертрофии левого желудочка. Эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка характеризуется большей частотой формирования диастолической дисфункции левого желудочка II типа.

*Выводы.* Пациенты с метаболическим синдромом характеризуются более значимыми и частыми нарушениями диастолической функции левого желудочка и более высокой частотой формирования прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования сердца, чем больные артериальной гипертензией без метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, ремоделирование сердца, левый желудочек, гипертрофия, диастолическая дисфункция.

**Введение.** В настоящее время несомненно высокая актуальность проблемы метаболического синдрома (МС), что обусловлено его большой распространенностью, многообразием клинических проявлений, негативным влиянием на сердечно-сосудистый риск, а также прогрессивными темпами роста заболевания во всем мире [1]. По данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study, среди больных с МС риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,9–4,2 раза выше, смертность от ИБС – в 2,6–3,0 раза и от всех причин – в 1,9–2,1 раза больше по сравнению с пациентами без МС [2].

МС является приоритетной социально значимой проблемой медицины. На сего-

дняшний день клиницисты рассматривают метаболический синдром как поликомпонентную патологию. Интерес к проблеме МС и значительно возросшее в последнее время количество публикаций о нем можно объяснить накоплением новых сведений о закономерностях его развития и ростом внимания практикующих врачей различных специальностей к данной патологии. Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС как «пандемию XXI века» [3].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного,

пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). При изучении проблемы МС большое значение придается рассмотрению вопросов, касающихся ремоделирования сердца, под которым понимают процесс комплексного нарушения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда и который включает в себя прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик желудочков [4–8].

**Цель исследования.** Изучить особенности ремоделирования сердца у больных метаболическим синдромом и артериальной гипертензией без метаболических нарушений, находившихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 5» г. Саранска в период 2013–2016 гг.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 пациентов, которые были разделены на две группы: основную группу составили 60 больных с МС, группу сравнения – 60 пациентов с АГ без метаболических нарушений. Среди пациентов основной группы женщин было 44 чел. (73 %), мужчин – 16 чел. (27 %); в группе сравнения – 32 (53 %) и 28 чел. (47 %) соответственно. Возраст пациентов основной группы варьировал от 40 до 70 лет (средний –  $60,83 \pm 2,15$  года), группы сравнения – от 40 до 68 лет (средний возраст –  $54,60 \pm 4,53$  года). Показатели артериального давления пациентов соответствовали 2 и 3 степеням АГ (в основной группе – 7 и 93 %; в группе сравнения – 15 и 85 % соответственно). Длительность АГ в исследуемых группах составляла от 12 до 37 лет. Критерием включения было наличие АГ у пациентов, у которых ИБС в варианте стенокардии напряжения явилась следствием длительного течения АГ, а не предшествовала или развивалась параллельно АГ. Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность III–IV функциональных классов. На момент проведения исследования все пациенты продолжали принимать гипотензивные препараты: в основной группе – 90 % пациентов; в группе сравнения – 75 % больных.

Сахарный диабет (СД) 2 типа имели 77 % пациентов основной группы. Течение СД 2 типа оценивалось как средней степени тяжести у 73 %, легкое – у 27 % пациентов данной группы.

Пациенты основной группы в 87 % случаев (52 чел.) имели трехкомпонентный МС, в 13 % (8 чел.) – четырехкомпонентный. При структурном анализе было установлено, что из всех вариантов МС наиболее часто встречалось сочетание абдоминального ожирения, АГ и клинически манифестированного нарушения углеводного обмена (СД 2 типа) – в 67 % случаев (40 чел.).

В ходе исследования проводилось измерение физических параметров, таких как рост и вес, используемых для вычисления индекса массы тела (ИМТ) – показателя, позволяющего оценить степень ожирения и риска сердечно-сосудистых заболеваний [9]:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Инструментальное обследование включало регистрацию электрокардиограммы в 12 общепринятых отведениях на аппарате FUKUDA DENSHI CARDIMAX FX-326U (Япония). Каждому больному проводилось эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) на аппарате AU 4 Idea фирмы ESAOTE BIOMEDICA (Италия).

Оценивались следующие эхокардиографические показатели: толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ, размер левого предсердия, фракция выброса.

По результатам измерений рассчитывались показатели, необходимые для выделения типов ремоделирования ЛЖ.

Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) вычислялся по формуле

$$\text{ИОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}.$$

Значения ИОТС в норме не должны были превышать 0,42.

Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R.V. Devereux [10]

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{КДР ЛЖ} + \text{ТЗС ЛЖ})^3 - \text{КДР ЛЖ}^3) - 13,6.$$

Индекс ММЛЖ определялся как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ):

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ}.$$

За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимались такие его значения, как 95 г/м<sup>2</sup> для женщин и 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин [11].

Для расчета ППТ использовалась формула

$$\text{ППТ} = 0,007184 \times p^{0,725} + m^{0,425},$$

где  $p$  – рост (м),  $m$  – масса тела (кг).

На основании значений ИММЛЖ и ИОТС выделялись следующие типы ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (НГ) (ИММЛЖ в пределах нормы, ИОТС ≤ 0,42), концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, ИОТС > 0,42), концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ (ГЛЖ) (ИММЛЖ больше нормальных значений, ИОТС > 0,42) и эксцентрическая ГЛЖ (ЭГ) (ИММЛЖ больше нормальных значений, ИОТС ≤ 0,42) [11, 12].

Для оценки диастолической функции ЛЖ (ДФЛЖ) проводилось исследование трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в режиме импульсно-волнового доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Определялись максимальная скорость потока в фазу раннего наполнения (пик E), максимальная скорость потока в фазу предсердной систолы (пик A), их соотношение (E/A) и время изоволюмометрического расслабления ЛЖ (IVRT).

По результатам исследования трансмитрального кровотока выделялись три типа нарушений ДФЛЖ: I тип диастолической дис-

функции ЛЖ (ДДЛЖ) (гипертрофический); II тип ДДЛЖ (псевдонормальный); III тип ДДЛЖ (рестриктивный) [13].

Полученные результаты обрабатывались методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Excel путем расчета средних арифметических величин (M) и ошибок средних (m). Для оценки достоверности различий двух величин использовался параметрический критерий Стьюдента (t), различия считали достоверными при вероятности ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ). Вычисления производились на CPU 1600 MHz Intel Pentium-IV.

**Результаты и обсуждение.** При изучении особенностей структурно-геометрической перестройки миокарда ЛЖ в группах больных с МС и АГ без метаболических нарушений по данным электрокардиографии было установлено, что ГЛЖ имела место у 50 % больных АГ и 70 % пациентов с МС. При оценке данных ЭХО-КС было выявлено, что гипертрофия миокарда ЛЖ имела место в 100 % случаев в основной группе и в 70 % случаев в группе сравнения.

Нарушения ДФЛЖ были обнаружены у 50 больных группы сравнения (83 %) и 60 больных основной группы (100 %). Структура нарушений ДФЛЖ была следующей: в группе сравнения 10 чел. (16,7 %) имели II тип диастолической дисфункции, 40 чел. (66,7 %) – I тип диастолической дисфункции; в основной группе 46 чел. (76,7 %) – I тип диастолической дисфункции, 14 чел. (23,3 %) – II тип ДДЛЖ. Рестриктивный тип диастолической дисфункции в обследованных группах не встречался (рис. 1).

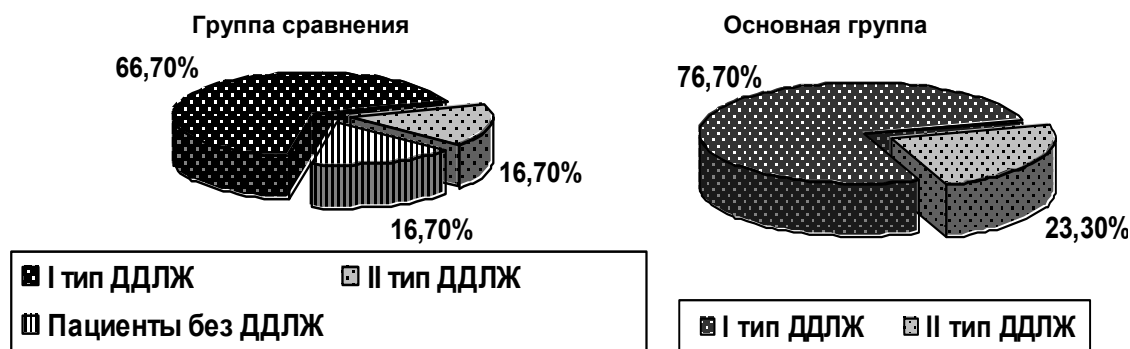


Рис. 1. Структура нарушений диастолической функции левого желудочка в исследуемых группах, в % от общего числа обследованных больных

Таким образом, ДДЛЖ наблюдалась у всех пациентов с наличием ГЛЖ как в основной группе, так и в группе сравнения. Для пациентов основной группы характерен больший процент развития II типа ДДЛЖ.

Пациенты основной группы имели достоверно большие показатели ТЗС ЛЖ и ТМЖП, превышавшие на 8,4 и 25,7 % данные группы сравнения соответственно. Относительная толщина стенок ЛЖ в основной группе была на 5,9 % больше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). ММЛЖ в группе пациентов с АГ без метаболических нарушений составляла  $223,990 \pm 2,530$  г, что достоверно ниже показателя основной группы –  $333,940 \pm 15,940$  г ( $p < 0,001$ ). ИММЛЖ в основной группе пациентов на 32,6 % превышал показатель группы сравнения ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Анализируемые группы достоверно различались также по показателям КДР ЛЖ, размера левого предсердия (РЛП), которые на

11 % ( $p < 0,001$ ) и 14,7 % ( $p < 0,001$ ) соответственно были выше в основной группе больных. В обеих исследуемых группах пациенты имели нормальные значения фракции выброса (ФВ), при этом в группе больных с артериальной гипертонией ФВ на 8,1 % была больше, чем в группе больных МС.

Обнаружены существенные расхождения в характере ремоделирования ЛЖ. У больных АГ без метаболических нарушений концентрическая ГЛЖ имела место в 20 % случаев, эксцентрическая ГЛЖ – в 46,7 %, концентрическое ремоделирование – в 6,7 %, нормальная геометрия ЛЖ – в 26,6 %. В основной группе наиболее часто выявлялась концентрическая ГЛЖ – в 56,7 % случаев, эксцентрическая ГЛЖ была обнаружена у 33,3 % больных, концентрическое ремоделирование ЛЖ – у 10 % пациентов, больных с нормальным типом геометрии ЛЖ в данной группе выявлено не было (рис. 2).

Таблица 1

## Эхокардиографические показатели больных в исследуемых группах

Показатель	АГ, n=60	МС, n=60
ТЗС ЛЖ, см	$1,070 \pm 0,001$	$1,160 \pm 0,020$ ( $p < 0,005$ )
ТМЖП, см	$1,058 \pm 0,003$	$1,330 \pm 0,030$ ( $p < 0,001$ )
КДР ЛЖ, см	$4,800 \pm 0,023$	$5,330 \pm 0,100$ ( $p < 0,001$ )
КСР, см	$3,150 \pm 0,008$	$3,470 \pm 0,130$ ( $p > 0,05$ )
ИОТС	$0,444 \pm 0,002$	$0,470 \pm 0,010$ ( $p < 0,05$ )
ММЛЖ, г	$223,990 \pm 2,532$	$333,940 \pm 15,940$ ( $p < 0,001$ )
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$121,990 \pm 1,462$	$161,810 \pm 6,780$ ( $p < 0,001$ )
ФВ, %	$64,790 \pm 0,121$	$60,270 \pm 2,120$ ( $p > 0,05$ )
РЛП, см	$3,680 \pm 0,013$	$4,220 \pm 0,080$ ( $p < 0,001$ )

**Примечание.** Достоверность различий  $p$  рассчитана по отношению к данным группы больных АГ; различия достоверны при  $p < 0,05$ .

На следующем этапе были проанализированы эхокардиографические показатели больных исследуемых групп с разными ти-

пами ремоделирования левого желудочка (табл. 2).

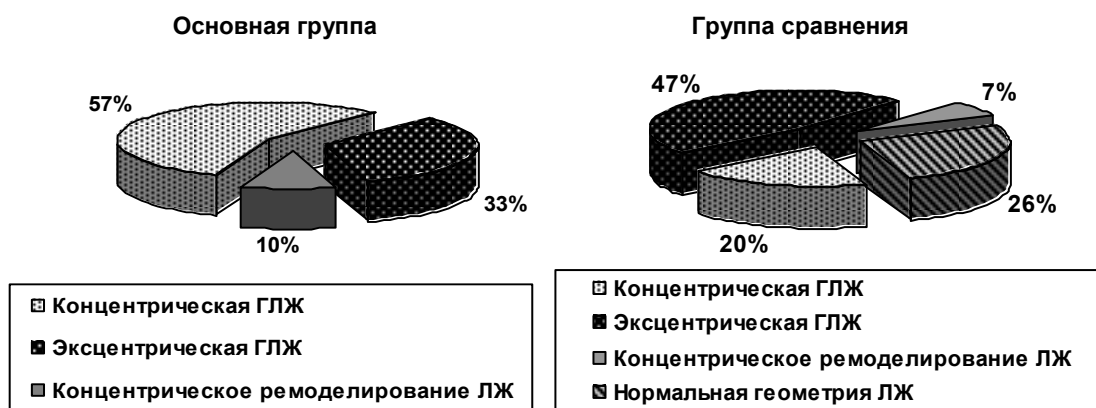


Рис. 2. Типы ремоделирования сердца у пациентов исследуемых групп

Таблица 2

**Эхокардиографические показатели пациентов  
с различными типами ремоделирования сердца в исследуемых группах**

Показатель	АГ			МС	
	НГ, n=16	ЭГ, n=28	КГ, n=12	ЭГ, n=20	КГ, n=34
ТЗС ЛЖ, см	0,890±0,012	1,070±0,004 (p<0,001)	1,180±0,003 (p<0,001) (p <sub>1</sub> <0,001)	1,11±0,05 (p <sub>2</sub> >0,05)	1,220±0,02 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> >0,05)
ТМЖП, см	0,860±0,011	1,060±0,007 (p<0,001)	1,180±0,054 (p<0,001) (p <sub>1</sub> <0,05)	1,24±0,05 (p <sub>2</sub> <0,01)	1,400±0,04 (p <sub>3</sub> <0,05) (p <sub>4</sub> <0,01)
КДР ЛЖ, см	4,680±0,009	4,980±0,056 (p<0,001)	4,880±0,043 (p<0,005) (p <sub>1</sub> >0,05)	5,65±0,12 (p <sub>2</sub> <0,001)	5,320±0,11 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> <0,01)
КСР ЛЖ, см	2,940±0,062	3,290±0,007 (p<0,001)	3,170±0,029 (p<0,005) (p <sub>1</sub> <0,005)	3,77±0,26 (p <sub>2</sub> >0,05)	3,46±0,14 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> >0,05)
ИОТС	0,370±0,001	0,420±0,005 (p<0,001)	0,480±0,006 (p<0,001) (p <sub>1</sub> <0,001)	0,42±0,01 (p <sub>2</sub> >0,05)	0,49±0,01 (p <sub>3</sub> <0,001) (p <sub>4</sub> >0,05)
ММЛЖ, г	156,140±0,534	258,110±5,193 (p<0,001)	261,520±12,676 (p<0,001) (p <sub>1</sub> >0,05)	335,95±25,49 (p <sub>2</sub> <0,01)	356,28±19,67 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> <0,005)
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	80,770±1,561	141,110±2,911 (p<0,001)	143,540±11,743 (p<0,001) (p <sub>1</sub> >0,05)	164,97±11,75 (p <sub>2</sub> >0,05)	170,94±7,45 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> >0,05)
ФВ, %	69,500±0,905	61,210±0,042 (p<0,001)	63,170±0,429 (p<0,001) (p <sub>1</sub> <0,005)	57,3±4,8 (p <sub>2</sub> >0,05)	60,71±2,46 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> >0,05)
РЛП, см	3,350±0,017	3,730±0,003 (p<0,001)	3,730±0,074 (p<0,001) (p <sub>1</sub> >0,05)	4,36±0,14 (p <sub>2</sub> <0,005)	4,14±0,11 (p <sub>3</sub> >0,05) (p <sub>4</sub> <0,01)

**Примечание.** Достоверность различий p рассчитана по отношению к данным пациентов с АГ, имеющих НГ ЛЖ; p<sub>1</sub> – при сравнении групп больных АГ с ЭГ и КГ ЛЖ; p<sub>2</sub> – при сравнении групп больных с АГ и МС, имеющих ЭГ ЛЖ; p<sub>3</sub> – при сравнении групп больных с МС, имеющих ЭГ и КГ ЛЖ; p<sub>4</sub> – при сравнении групп больных с АГ и МС, имеющих КГ ЛЖ; различия достоверны при p<0,05.

Вследствие малого количества больных с концентрическим ремоделированием миокарда каких-либо исследований в данной группе не проводилось. Как показано в табл. 2, три группы пациентов с АГ без метаболических нарушений достоверно различались по структурно-геометрическим показателям сердца между собой, а также имели отличия по сравнению с данными основной группы.

В группе сравнения ТЗС ЛЖ и ТМЖП были наибольшими у пациентов с КГ ЛЖ. ИОТС ЛЖ в группе больных с КГ составлял  $0,480 \pm 0,006$ , что на 14,3 % ( $p < 0,001$ ) и 29,7 % ( $p < 0,001$ ) соответственно превышало показатели пациентов, имеющих ЭГ и НГ. В основной группе значения ТЗС ЛЖ и ТМЖП превышали аналогичные показатели пациентов группы сравнения: ТЗС ЛЖ при ЭГ – на 3,7 % ( $p > 0,05$ ), при КГ – на 3,4 % ( $p > 0,05$ ); ТМЖП при ЭГ – на 16,9 % ( $p < 0,01$ ), при КГ – на 18,7 % ( $p < 0,01$ ) соответственно. ИОТС в основной группе среди пациентов с КГ на 2,1 % ( $p > 0,05$ ) был выше, чем в группе сравнения.

ММЛЖ имела наибольшие значения среди больных с КГ ЛЖ в обеих группах. В группе сравнения ММЛЖ у больных с КГ была на 67,5 % выше, чем у пациентов с НГ ( $p < 0,001$ ). У пациентов с ЭГ показатель на 65,3 % превышал данные больных с НГ ( $p < 0,001$ ), достоверно не отличаясь от показателя пациентов с КГ. В основной группе показатель ММЛЖ среди пациентов с ЭГ на 30,2 % был выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). У пациентов с КГ данный показатель на 36,2 % превышал аналогичный в группе сравнения ( $p < 0,005$ ). Достоверных различий ММЛЖ в основной группе среди пациентов с ЭГ и КГ не отмечалось.

ИММЛЖ среди пациентов основной группы имел более высокие показатели, составив у больных с ЭГ  $164,97 \pm 11,75$  г/м<sup>2</sup> и с КГ –  $170,94 \pm 7,45$  г/м<sup>2</sup>, что на 16,9 % ( $p > 0,05$ ) и 19,1 % ( $p > 0,05$ ) соответственно выше данных группы сравнения. У больных АГ без метаболических нарушений ИММЛЖ в группе с КГ на 77,7 % ( $p < 0,001$ ) превышал показатель пациентов с НГ, достоверно не отличаясь от данных больных с ЭГ. В группе пациентов с ЭГ ИММЛЖ на 74,7 % ( $p < 0,001$ ) был выше, чем среди пациентов с НГ.

При сравнении показателей КДР ЛЖ и КСР ЛЖ как в основной группе, так и в группе сравнения наибольшие значения были выявлены у больных с ЭГ. Достоверных различий в основной группе среди пациентов с ЭГ и КГ не отмечалось. Значения КДР ЛЖ среди пациентов с ЭГ и КГ в основной группе на 13,5 % ( $p < 0,001$ ) и 9 % ( $p < 0,01$ ) соответственно превышали показатели пациентов из группы сравнения, но достоверных различий показателей КСР выявлено не было.

РЛП в группе сравнения среди пациентов с ЭГ и КГ на 11,3 % был выше, чем у больных с НГ ( $p < 0,001$ ). В основной группе у больных с ЭГ РЛП составил  $4,36 \pm 0,14$  см, что на 5,32 % большее, чем у больных с КГ ( $p > 0,05$ ). Сравнение показателей РЛП в основной группе и у пациентов с АГ без метаболических нарушений, имеющих ЭГ и КГ, выявило достоверно более высокие значения среди больных с МС: при ЭГ – на 16,9 % ( $p < 0,005$ ), при КГ – на 11 % ( $p < 0,01$ ).

ФВ ЛЖ была достоверно больше у больных с НГ в группе сравнения, на 13,5 % ( $p < 0,001$ ) и 10 % ( $p < 0,001$ ) соответственно превышая показатели больных с ЭГ и КГ. В основной группе больных с ЭГ и КГ показатель ФВ был недостоверно ниже, чем в группе сравнения, составив  $57,3 \pm 4,8$  % ( $p > 0,05$ ) и  $60,71 \pm 2,46$  % ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Таким образом, проведенное исследование выявило достоверно более высокую распространенность у пациентов с МС прогностически неблагоприятных вариантов ремоделирования ЛЖ (ЭГ и КГ) и нарушений диастолической функции ЛЖ, ассоциирующихся с большей частотой модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Оба типа ремоделирования ЛЖ определяют высокий риск сердечно-сосудистых событий у большинства больных МС. Неблагоприятный прогноз у больных с МС обуславливает необходимость раннего назначения медикаментозной терапии.

#### **Выводы:**

1. Для пациентов с МС характерна большая частота развития ГЛЖ по сравнению с больными артериальной гипертензией без метаболических нарушений.

2. В структуре геометрических типов ЛЖ у больных МС преобладает концентри-

ческая ГЛЖ; у больных АГ без метаболических нарушений наиболее распространенным вариантом ремоделирования сердца является эксцентрическая ГЛЖ.

3. Диастолическая дисфункция левого желудочка наблюдается при всех изученных

типах ремоделирования сердца среди пациентов с АГ и МС, наиболее часто – при эксцентрической и концентрической ГЛЖ. Эксцентрический тип ГЛЖ характеризуется большей частотой формирования диастолической дисфункции ЛЖ II типа.

### Литература

1. *Калашникова М.Ф.* Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 6: 52–63.
2. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Практическая медицина. 2010; 5: 81–101.
3. *Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г., Шестакова М.В., Кутырина И.М.* Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. Нефрология и диализ. 2010; 1: 34–35.
4. *Машина Т.В.* Клинико-гемодинамические особенности артериальной гипертонии и ремоделирования сердца у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск; 2006. 22.
5. *Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Тарловский А.К.* Ремоделирование сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью. Вятский медицинский вестник. 2005; 3–4: 24–29.
6. *Романова Т.А., Полупанов А.Г.* Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Бишкек; 2008. 169.
7. *Andreadis E.A., Tsourous G.I., Tzavara C.K.* Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. Amer. J. Hypertens. 2007; 20 (5): 558–564.
8. *Thomas G.N., Schooling C.M., McGhee S.M.* Metabolic syndrome increased all-cause and vascular mortality: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. Clin. Endocrinol (Oxf). 2007; 66 (5): 666–671.
9. *Федоткина Л.К., Гончарова Л.Н., Фазлова И.Х.* Диагностика и лечение впервые выявленной артериальной гипертонии. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та; 2004. 68.
10. *Devereux R.B.* Methods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. Mediography. 1995; 17: 12–16.
11. *Васюк Ю.А.*, ред. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. Российский кардиологический журнал. Прил. 1. 2012; 3 (95): 13–16.
12. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–1558.
13. *Шиллер Н.Б., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. М.: Практика; 2005. 344.

## REMODELING IN LEFT VENTRICULAR STRUCTURE AND GEOMETRY IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ARTERIAL HYPERTENSION

**E.I. Polozova, N.N. Mamkina**

*Ogarev Mordvia State University, Saransk, Russia*

e-mail: ellanac78@mail.ru

*The objective of the paper was to examine the characteristics of heart remodeling in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension without metabolic disturbances.*

*Materials and Methods. The authors examined 60 patients with arterial hypertension without metabolic disorders (experimental group) and 60 patients with metabolic syndrome (treatment group). Patients of the analyzed groups underwent echocardiography with further data assessment. Considering the given data several types of left ventricular remodeling were identified.*



*Results.* The paper shows that patients with metabolic syndrome demonstrate a higher incidence of left ventricular hypertrophy in comparison with patients with arterial hypertension without metabolic disturbances. Left ventricular concentric hypertrophy predominates in left ventricular geometry in patients with a metabolic syndrome. In hypertensive patients without metabolic disorders, eccentric left ventricular hypertrophy is the most common variant of cardiac remodeling. It is more often under eccentric and concentric left ventricular hypertrophy. Diastolic left ventricular dysfunction (type II) predominates in eccentric left ventricular hypertrophy.

*Conclusion.* Patients with metabolic syndrome are characterized by more significant and frequent left ventricular diastolic malfunction and a higher incidence of prognostically unfavorable cardiac remodeling than patients with arterial hypertension without metabolic disturbances.

**Keywords:** metabolic syndrome, hypertension, cardiac remodeling, left ventricle, hypertrophy, diastolic dysfunction.

## References

1. Kalashnikova M.F. Metabolicheskiy sindrom: sovremennyy vzglyad na kontseptsuyu, metody profilaktiki i lecheniya [Metabolic syndrome: Modern view on the concept, preventive methods and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya.* 2013; 6: 52–63 (in Russian).
2. Rekomendatsii ekspertov Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma [All-Russian Scientific Society of Cardiologists: Diagnosis and treatment of metabolic syndrome: Guidelines]. *Vtoroy peresmotr. Prakticheskaya meditsina.* 2010; 5: 81–101 (in Russian).
3. Kryachkova A.A., Savel'eva S.A., Gallyamov M.G., Shestakova M.V., Kutyrina I.M. Rol' ozhireniya v porazhenii pochek pri metabolicheskom sindrome [Obesity in kidney damage under metabolic syndrome]. *Nefrologiya i dializ.* 2010; 1: 34–35 (in Russian).
4. Mashina T.V. *Kliniko-gemodinamicheskie osobennosti arterial'noy gipertonii i remodelirovaniya serdtsa u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa* [Clinical and hemodynamic characteristics of arterial hypertension and heart remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ulyanovsk; 2006. 22 (in Russian).
5. Sapozhnikova I.E., Tarlovskaya E.I., Tarlovskiy A.K. Remodelirovanie serdtsa u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa i gipertonicheskoy bolezn'yu [Heart remodeling in patients with type 2 diabetes mellitus and essential hypertension]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik.* 2005; 3–4: 24–29 (in Russian).
6. Romanova T.A., Polupanov A.G. *Arterial'naya gipertenziya i metabolicheskiy sindrom* [Arterial hypertension and metabolic syndrome]. 2008. Bishkek; 2008. 169 (in Russian).
7. Andreadis E.A., Tsourous G.I., Tzavara C.K. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. *Amer. J. Hypertens.* 2007; 20 (5): 558–564.
8. Thomas G.N., Schooling C.M., McGhee S.M. Metabolic syndrome increased all-cause and vascular mortality: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007; 66 (5): 666–671.
9. Fedotkina L.K., Goncharova L.N., Fazlova I.Kh. *Diagnostika i lechenie v pervye vyyavlennoy arterial'noy gipertenzii* [Diagnosis and treatment of newly diagnosed hypertension]. Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta; 2004. 68 (in Russian).
10. Devereux R.B. Methods of recognition and assessment of left ventricular hypertrophy. *Mediography.* 1995; 17: 12–16.
11. Vasyuk Yu.A., red. Rekomendatsii po kolichestvennoy otsenke struktury i funktsii kamer serdtsa [Quantitative evaluation of heart structure and functions: Guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* Pril. 1. 2012; 3 (95): 13–16 (in Russian).
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
13. Shiller N.B., Osipov M.A. *Klinicheskaya ekhokardiografiya* [Clinical echocardiography]. Moscow: Praktika; 2005. 344 (in Russian).

УДК 615.032

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8738

## ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА НА ВЫБОР ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ БУДЕСОНИДА И ФОРМОТЕРОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.А. Серов, М.Ю. Кузовенкова, Д.В. Серова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: valery\_serov@mail.ru

*В последние годы стремительно растет распространенность бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В обзоре с позиции клинического фармаколога представлен сравнительный анализ клинического применения и фармакоэкономической эффективности различных представителей фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикоидного будесонида и селективного  $\beta_2$ -агониста длительного действия формотерола. Современные международные рекомендации по диагностике и лечению БА (GINA, 2016) и ХОБЛ (GOLD, 2016) предусматривают расширение показаний к использованию данной комбинации лекарственных средств.*

*Большое количество дженериков затрудняет выбор практическими врачами конкретного лекарственного средства. Критериями предпочтений при назначении лекарственных средств являются, наряду с клинической, клинико-экономическая эффективность и удобство применения в реальной клинической практике. В обзоре представлены сравнительные клинико-экономические характеристики, особенности применения, а также доказательная база для применения фиксированной комбинации будесонида и формотерола.*

*Малое количество небольших по объему имеющихся исследований, сравнивающих клиническую эффективность различных дженериков, не позволяет сделать окончательных выводов по их применению. Авторами работы показано, что лекарственные средства, наиболее эффективные с экономической точки зрения, как правило, имеют небольшую доказательную базу, часто обладают определенными недостатками в применении (сложность использования, особенно для пожилых людей и детей, ограничения в температурном режиме при хранении медикаментов). Поиск информации о проведении клинических испытаний и стоимости терапии различными дженериками осуществлен по базам данных ClinicalTrials.gov, PubMed и grls.rosminzdrav.ru. Представленная информация позволяет понять основные отличия зарегистрированных в России фиксированных комбинаций будесонида и формотерола, что является необходимым для принятия рационального решения по лечению больных БА и ХОБЛ, выбора наиболее приемлемых дженериков для определенных категорий больных.*

**Ключевые слова:** лечение бронхиальной астмы, лечение хронической обструктивной болезни легких, фиксированная комбинация будесонида и формотерола, фармакоэкономическая эффективность.

В последние годы стремительно растет распространенность бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Количество больных БА в мире достигает 300 млн чел., болезнь является причиной смерти 346 тыс. чел. ежегодно [1]. По данным Министерства здравоохранения РФ, число больных БА в России ежегодно увеличивается в среднем на 7 %, заболеваемость БА за последние 15–20 лет выросла

более чем в 3 раза и составляла в 2007 г. 902,8 на 100 000 населения [2]. Еще более широко распространена ХОБЛ. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России в период 2010–2011 гг., среди лиц с клиническими симптомами распространенность больных ХОБЛ составила 21,8 %, а при экстраполяции на общую популяцию населения – 15,3 % [3]. Заболеваемость ХОБЛ в мире в 2010 г. достиг-

ла 11,7 % и явилась причиной 3 млн смертей. Учитывая растущее количество курящего населения в развивающихся странах и увеличение доли пожилого населения в развитых странах, к 2030 г. ожидается, что ХОБЛ будет причиной смерти уже 4,5 млн чел. [4].

Основными задачами в лечении БА и ХОБЛ являются купирование бронхообструктивного синдрома и снятие воспаления дыхательных путей. Наиболее эффективной группой бронходилатирующих препаратов являются селективные  $\beta_2$ -адреномиметики, основой поддерживающей терапии БА служат ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – мощные противовоспалительные лекарственные средства. Комбинированная терапия ИГКС и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия (ДДБА) снижает выраженность симптомов БА, увеличивает объем форсированного выдоха за первую секунду, уменьшает потребность в ингаляционных  $\beta_2$ -адреномиметиках быстрого действия, позволяет контролировать БА, используя меньшие дозы ИГКС [5–7]. Показано применение ИГКС у больных с определенными фенотипами ХОБЛ (с частыми неинфекционными обострениями, при недостаточной эффективности ДДБА, при сочетании с БА) [8]. Наиболее эффективно комбинированное лечение ИГКС, ДДБА и тиотропиумом [9].

В связи с наличием на фармацевтическом рынке России большого количества, казалось бы, однотипных, часто дженерических, препаратов, для практического врача необходимо получение информации об особенностях различных лекарственных средств, знание которых поможет сделать осознанный выбор при назначении лечения конкретному больному. В данной работе рассмотрены особенности различных дженериков фиксированной комбинации ИГКС будесонида и ДДБА формотерола.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 комбинаций ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов, в т.ч. 5 комбинаций ИГКС с ДДБА: будесонид + формотерол («ДуоРесп Спиромакс»), «Формисонид-натив», «Симбикорт Турбухалер», «Форадил Комби»), беклометазон + формотерол («Фостер»), мометазон + формотерол («Зенхейл»), флутиказон

пропионат + сальметерол («Сальтиказон-натив», «Сальтиказон-аэронатив»), «Тевакомб Мультихалер», «Сальмекорт», «Серетид» и «Серетид Мультидиск»), флутиказона фуорат + вилантерол («Релвар Эллипта»). В перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) входит только комбинация будесонида и формотерола. Противовоспалительный эффект эквивалентных доз различных ИГКС примерно одинаков. Выбор определенной комбинации ИГКС с  $\beta_2$ -адреномиметиком основывается прежде всего на особенностях бронходилатирующего действия ДДБА, фармакоэкономической эффективности, возможности выбора оптимальной дозировки препарата и удобстве применения, повышающем приверженность больных к лечению и, следовательно, его результативность.

Все вышеперечисленные комбинации эффективны для профилактики бронхообструктивного синдрома, однако лекарственные средства, включающие формотерол, обладающий, наряду с длительным действием, быстрым наступлением эффекта, могут применяться и для купирования приступов бронхообструкции [10]. Это послужило основой для обоснования концепции SMART (Single Maintenance And Reliever Therapy): использование комбинации будесонида и формотерола одновременно и в качестве базисной терапии, и для купирования симптомов БА. В ряде исследований показано выраженное противовоспалительное действие данной комбинации [11, 12]. В международных рекомендациях GINA, начиная с пересмотра 2014 г., предложено назначение малых доз ИГКС в комбинации с формотеролом как альтернатива короткодействующим  $\beta_2$ -адреномиметикам на 3–5-й ступенях лечения БА, причем указано, что для взрослых и подростков с более чем одним обострением БА в течение предыдущего года терапия в режиме SMART более эффективна для уменьшения количества обострений, чем терапия фиксированными дозами ИГКС/ДДБА или более высокими дозами ИГКС (уровень доказательности А). По согласованному мнению российских экспертов, «применение низких доз фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме

поддерживающей терапии и для купирования симптомов (SMART) у пациентов со средне-тяжелой и тяжелой БА является в условиях реальной российской клинической практики наиболее оптимальной стратегией профилактики обострений и достижения контроля заболевания» [13].

Результаты исследований STEP, STAY, STEAM, SMILE показали, что при среднетяжелой и тяжелой БА фиксированная комбинация будесонида и формотерола («Симбикорт») в режиме SMART снижает количество тяжелых обострений БА и госпитализаций, позволяет добиться контроля заболевания при использовании меньших среднесуточных доз ИГКС по сравнению с терапией фиксированными дозами будесонида или будесонида и формотерола в комбинации с  $\beta$ 2-адреномиметиками короткого действия по потребности [14–17]. В исследовании AHEAD лечение фиксированной комбинацией будесонида и формотерола в режиме SMART уменьшало частоту обострений БА с 31 до 25 на 100 пациентов в год, причем частота обострений, потребовавших госпитализации или неотложной помощи, снижалась с 13 до 9 на 100 пациентов в год ( $p < 0,05$ ) по сравнению терапией высокими дозами салметерола/флутиказона пропионата [18]. Результаты исследования J. Pichler et al. показали высокую эффективность SMART-терапии у больных БА высокого риска независимо от наличия такого фактора, как курение [19]. Европейское наблюдательное исследование, проводимое в течение года в 12 странах (Бельгия, Болгария, Чешская Республика, Дания, Германия, Греция, Венгрия, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Швеция и Великобритания) и включавшее 4581 больного БА, показало, что применение комбинации будесонида и формотерола по методу SMART в реальной клинической практике приводит к значительному увеличению доли бесприступных дней, что свидетельствует о приемлемом уровне контроля заболевания [20]. В 2016 г. были опубликованы результаты многоцентрового, двойного слепого 26-недельного исследования, включавшего 11 693 пациента со среднетяжелой и тяжелой БА, которое продемонстрировало, что лечение комбинацией будесо-

нида и формотерола снижает риск обострений БА по сравнению с лечением будесонидом [21].

Подобные результаты наблюдались при лечении БА независимо от расовой принадлежности больных [22–25].

Опасения по поводу возможности передозировки больными лекарственных средств были опровергнуты данными, полученными W. Boonsawat и B. Thinkhamrop. При наблюдении в течение 28,2 мес. 792 пациентов, применявших комбинацию будесонида и формотерола, было установлено, что только 1 из них использовал более 12 доз препарата в течение 3 дней. В среднем частота передозировки составила 0,015 дня на 1 пациента в год [26]. Использование комбинации будесонида и формотерола безопасно и у пожилых пациентов [27].

Проведенное в России многоцентровое клинико-экономическое исследование показало, что среднегодовая стоимость лекарственной терапии фиксированной комбинацией будесонида и формотерола («Симбикорт») в режиме SMART в 1,2–1,4 раза выше, чем стоимость рутинной терапии. Однако в процессе лечения пациенты реже использовали «Симбикорт» по потребности, и стоимость SMART-терапии снижалась на 14 % в год. Полное бремя болезни (сумма прямых медицинских затрат, социальных выплат по причине нетрудоспособности и потерь налоговых поступлений в консолидированный бюджет РФ) при SMART-терапии было в 2–3 раза меньше, чем при рутинной терапии, за счет уменьшения затрат на госпитализации и социальные выплаты, на которые приходилось 9 и 2 % от общего бремени болезни (при рутинной терапии – 47 и 34 %) соответственно. Моделирование показало, что каждый дополнительный рубль, потраченный на SMART-терапию будесонидом и формотеролом, снижает общие затраты системы здравоохранения по сравнению с рутинной практикой на 3,19–10,45 руб. (в зависимости от модели и длительности госпитализации), в то время как для салметерола и флутиказона пропионата этот коэффициент оказался ниже – 2,33–3,64 руб. на каждый дополнительно потраченный рубль [28].

В другом российском многоцентровом клинико-экономическом исследовании, проведенном в 16 городах РФ межрегиональной общественной организацией «Общество фармакоэкономических исследований», показано, что в первый месяц лечения общие затраты на одного больного при применении «Симбикорта» были несколько выше (статистически недостоверно), чем в группе «типичной практики», однако соотношение «затраты – эффективность» по критерию «отсутствие умеренных или тяжелых нарушений по всем использованным шкалам» оказалось на 23 % более благоприятным, а по критерию «прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду» – на 57 % [29].

Несмотря на то что предельно допустимые отпускные цены организаций-производителей на лекарственные препараты, входящие в перечень ЖНВЛП, регулируются государством, а также установлены предельные оптовые и предельные розничные надбавки к фактическим отпускным ценам производителей, конкретные значения предельных оптовых и розничных надбавок на лекарственные средства устанавливают органы исполнительной власти субъектов РФ в соответствии с разработанными правительством методиками расчета. При этом и оптовые, и розничные надбавки на ЖНВЛП зависят от того, какой системы налогообложения придерживается оптовик или аптека. Кроме того, периодически фирмы-производители и оптовики проводят акционное снижение цен на отдельные препараты, что может существенно повлиять по средней цене данного лекарственного препарата в определенный временной промежуток. Поэтому имеются существенные различия в ценах на лекарственные препараты как в различных регионах РФ, так и в разных аптеках одного региона. В табл. 1 приведены предельные отпускные цены из государственного реестра (на 14.01.2017, <http://grls.rosminzdrav.ru>).

Из представленных в табл. 1 данных видно, что наиболее низкая стоимость лечения при назначении одинаковых доз будесонида и формотерола – при использовании препарата «ДуоРесп Спиромакс»: экономия по сравнению с препаратом «Симбикорт Турбухалер»

составляет от 25,3 до 27,8 % (в зависимости от количества доз в упаковке «Симбикорта»). Однако следует учитывать, что доказательная база эффективности SMART-терапии собрана при клинических испытаниях именно с использованием «Симбикорта». На сайте <https://clinicaltrials.gov> найдено 173 ссылки на клинические исследования «Симбикорта» и только 3 – «ДуоРесп Спиромакс», в базе данных PubMed – 462 статьи, найденных по ключевому слову Symbicort, и 7 – по ключевым словам DuoResp Spiromax. В базе данных государственного реестра лекарственных средств в России было зарегистрировано 3 рандомизированных клинических исследования с препаратом «Симбикорт». С препаратом «ДуоРесп Спиромакс» в России зарегистрировано 1 клиническое исследование. Данное многоцентровое международное двойное слепое исследование, включавшее 574 пациентов, в т.ч. 150 – из российских центров, оценивало 12-недельную эффективность и безопасность «ДуоРесп Спиромакс» в сравнении с «Симбикортом» у взрослых и подростков с персистирующей астмой [30]. При этом статистически значимых отличий по эффективности, безопасности и приверженности больных к лечению между этими двумя препаратами выявлено не было. Дополнительным преимуществом «Симбикорта» является более широкий спектр дозировок. Однако единственное исследование, проведенное только с одной дозировкой и по строгим критериям отбора больных, не позволяет провести фармакоэкономический анализ по методу минимизации затрат – требуются дополнительные исследования.

Второе место по экономичности занимает отечественный препарат «Формисонид-натив», имеющий полную идентичность действующих веществ и одинаковую линейку дозировок с «Симбикортом Турбухалером». Однако следует указать на отсутствие международных многоцентровых клинических испытаний данного препарата в базах данных ClinicalTrials.gov и PubMed. В базе данных государственного реестра лекарственных средств в России было зарегистрировано 1 рандомизированное клиническое исследование с препаратом «Формисонид-натив».

Таблица 1

**Стоимость базисной терапии бронхиальной астмы  
комбинацией будесонида и формотерола**

Препарат	Доза, мкг	Предельная отпускная цена, руб.	Количество доз в упаковке	Среднее рекомендуемое количество доз в день	Стоимость одного дня лечения, руб.	Стоимость одного года лечения, руб.
«Симбикорт Турбухалер»	80+4,5	900	60	2	30,00	10 950,00
«Симбикорт Турбухалер»	80+4,5	1678,4	120	2	27,97	10 210,27
«Формисонид- натив»	80+4,5	330,6	30	2	22,04	8044,60
«Формисонид- натив»	80+4,5	661,2	60	2	22,04	8044,60
«Формисонид- натив»	80+4,5	1322,4	120	2	22,04	8044,60
«Симбикорт Турбухалер»	160+4,5	2198,4	120	2	36,64	13 373,6
«Симбикорт Турбухалер»	160+4,5	1176,5	60	2	39,17	14 314,08
«Формисонид- натив»	160+4,5	432,3	30	2	28,82	10 519,3
«Формисонид- натив»	160+4,5	864,6	60	2	28,82	10 519,3
«Формисонид- натив»	160+4,5	1729,2	120	2	28,82	10 519,3
«ДуоРесп Спиромакс»	160+4,5	4928,22	360	2	27,38	9993,34
«ДуоРесп Спиромакс»	160+4,5	1642,74	120	2	27,38	9993,34
«Симбикорт Турбухалер»	320+9	2182,1	60	2	72,74	26 548,88
«Формисонид- натив»	320+9	3316,8	120	2	55,28	20 177,2
«Формисонид- натив»	320+9	1658,4	60	2	55,28	20 177,2
«Формисонид- натив»	320+9	829,20	30	2	55,28	20 177,2
«ДуоРесп Спиромакс»	320+9	4726,44	180	2	52,52	19 168,34
«ДуоРесп Спиромакс»	320+9	1575,48	60	2	52,52	19 168,34
«Форадил Комби»	Капсулы 2 видов: Будесонид – 400; Формотерол – 12	1139,05	120	2	18,98	6929,22
«Форадил Комби»	Капсулы 2 видов: Будесонид – 200; Формотерол – 12	959,0	120	2	15,98	5833,92

Несколько обособленно стоит комбинированный препарат «Форадил Комби», имеющий отличающийся от других комбинированных препаратов будесонида и формотерола спектр дозировок и наименьшую стоимость лечения. Препарат представляет собой набор отдельных капсул с будесонидом и формотеролом, которые больной должен последовательно ингалировать. Это затрудняет практическое применение «Форадил Комби» и снижает приверженность больных к лечению. Особенно проблематично использование препарата пожилыми пациентами с нарушениями координации движений и когнитивными расстройствами. Ошибки в технике ингаляции уменьшают дозу, достигающую клетки-мишени, снижая эффективность терапии. Поэтому очень важно, чтобы больной умел правильно пользоваться порошковыми ингаляторами и следовал предписаниям врача.

Следует учитывать, что эффективность различных порошковых ингаляторов может существенно отличаться в связи с различными характеристиками приспособлений для доставки лекарственных средств (ЛС) в дыхательные пути.

Приспособления для доставки ЛС в дыхательные пути (ингаляторы) должны отвечать следующим требованиям: простота в использовании ингалятора, небольшие размеры, отсутствие раздражающего действия, неприятного вкуса и запаха, умеренная стоимость, что оказывает влияние на приверженность больных к лечению и эффективность терапии в целом; достаточная и воспроизводимая легочная депозиция лекарственного препарата, что особенно важно при использовании лекарственных средств, содержащих глюкокортикостероиды.

Этим требованиям отвечает «Турбухалер» – многодозовый ингалятор резервуарного типа. Разовая доза порошка отмеряется простым поворотом диска в нижней части ингалятора, причем точность дозирования обеспечивается независимо от количества препарата, оставшегося в ингаляторе. Во время вдоха создается турбулентный поток воздуха, захватывающий и интенсивно перемешивающий отмеренную дозу препарата,

при этом порошок ЛС диспергируется с образованием мельчайших частичек ЛС диаметром менее 6 мкм (респираторная фракция). Случайное или преднамеренное превышение установленной дозы препарата исключается, так как избыток ЛС автоматически возвращается в резервуар. «Турбухалер» снабжен счетчиком доз, и больной в контрольном окошке может узнать, сколько доз остается в ингаляторе. «Турбухалер» отличается простотой применения, не требует синхронизации вдоха с активацией ингалятора, а также дает возможность проводить ингаляции даже при низких значениях инспираторного потока (от 30 л/мин). Легочная депозиция будесонида при ингаляции с использованием «Турбухалера» составила 36 % у здоровых добровольцев и 38 % у больных БА по сравнению с 13 и 14 % соответственно при ингаляции флутиказона с использованием «Мультидиска», вариативность легочной депозиции – 21 и 9 % против 40 и 37 % соответственно [31]. При сравнении удовлетворенности пациентов использованием 3 видов порошковых ингаляторов (Diskus®, Elpenhaler® и Turbuhaler®) в открытом многоцентровом параллельном исследовании (АНАСА), включавшем 560 больных БА и 561 больного ХОБЛ, наилучшие результаты были получены для Elpenhaler, наиболее низкие – для «Дискуса» [32].

При назначении ингаляторов нельзя забывать, что разные ЛС имеют разные возрастные ограничения. Так, если «Симбикорт Турбухалер» и «Форадил Комби» можно использовать начиная с 6-летнего возраста, то «ДуоРесп Спиромакс» и «Формисониднатив» – только с 18 лет.

Так как далеко не всегда больными соблюдаются условия хранения медикаментов, что может привести к изменению фармакологических свойств ЛС, необходимо уделить внимание устойчивости лекарственных форм к воздействию факторов внешней среды. Наиболее устойчивым к температурным колебаниям является «Симбикорт Турбухалер», при хранении которого допускается повышение температуры до 30 °С, все остальные комбинированные препараты будесонида и формотерола («ДуоРесп Спиромакс», «Фора-

дил Комби», «Формисонид-натив») должны храниться при температуре не выше 25 °С.

Таким образом, в настоящее время в РФ имеется довольно большой ассортимент комбинированных препаратов будесонида и формотерола с широким диапазоном как дозировок, так и стоимости лечения. Выбор

конкретного лекарственного препарата должен быть индивидуален и учитывать не только экономичность лечения, но и наличие доказательной базы по эффективности и безопасности использования лекарственного средства, а также удобство его применения.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Online Appendix 2015 update. URL: <http://www.ginasthma.com> (дата обращения: 18.01.2017).
2. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011–2015 гг.). URL: [www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq\\_astma.doc](http://www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq_astma.doc) (дата обращения: 18.01.2017).
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017. URL: <http://www.goldcopd.org> (дата обращения: 18.01.2017).
5. Aalbers R., Vogelmeier C., Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir. Med.* 2016; 111: 1–7.
6. Kardos P. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus free-combination therapy for asthma: a real-life study. *Pneumologie.* 2013; 67 (8): 463–470.
7. Buhl R., Kuna P., Peters M.J., Andersson T.L., Naya I.P., Peterson S., Rabe K.F. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir. Res.* 2012; 13: 59.
8. Шмелев Е.И., Жестков А.В., Визель А.А., Загидуллин Ш.З., Кароли Н.А., Мишланов В.Ю., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф., Вавашкина Е.А., Визель И.Ю., Воробьева Н.Б., Кулбаисов А.М., Костина Е.М., Куняева Т.А., Павлов П.И., Песков А.Б., Постникова Л.Б., Стародубцева О.И., Сушенцов В.Г., Фархутдинов У.Р. Оптимизация лечения хронической обструктивной болезни легких: путь к двойной бронходилатации (заключение совета экспертов Приволжского федерального округа России). *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (3): 82–89.
9. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F., Itoh Y., Ling X., Yu W.C., Kiatboonsri S. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology.* 2016; 21 (1): 119–127.
10. Bayiz H., Ozkaya S., Dirican A., Ece F. The rapid effects of budesonide plus formoterol in patients with obstructive airway diseases. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 5287–5590.
11. Takeyama K., Kondo M., Tagaya E., Kirishi S., Ishii M., Ochiai K., Isono K., Tamaoki J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in moderate-to-severe asthma: effects on eosinophilic airway inflammation. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (2): 141–147.
12. Lin C.H., Hsu J.Y., Hsiao Y.H., Tseng C.M., Su V.Y., Chen Y.H., Yang S.N., Lee Y.C., Su K.C., Perng D.W. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma control: Acute, dose-related effects and real-life effectiveness. *Respirology.* 2015; 20 (2): 264–272.
13. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Игнатова Г.Л., Ильина Н.И., Емельянов А.В., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. С согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология.* 2016; 1: 2–15.
14. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D., Manjra A., Fouquert L., Centanni S., Boulet L.P., Naya I.P., Hultquist C. Efficacy and safety of Budesonide/Formoterol a single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.



15. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y., Ekström T., Bateman E.D. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (2): 129–136.
16. Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B., Romero S., Balanzat A.M., Atienza T., Lier P.A., Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and reliever therapy in mild-moderate asthma. *Chest.* 2006; 129: 246–256.
17. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Laloo U.G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet.* 2006; 368: 744–753.
18. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J., Magnussen H., Quirarte J., Martinez-Aguilar N.E., Carlshamer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446.
19. Pichler J., Patel M., Reddel H. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high risk asthma. *Respirology.* 2016; 21 (5): 858–866.
20. Ställberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol Ther.* 2015; 53 (6): 447–455.
21. Peters S.P., Bleecker E.R., Canonica G.W., Park Y.B., Ramirez R., Hollis S., Fjallbrant H., Jorup C., Martin U.J. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (9): 850–860.
22. Lin J., Tang Y., Xiu Q., Kang J., Cai S., Huang K., Itoh Y., Ling X., Zhong N. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol therapy in asthma: A subanalysis of the SMARTASIA study. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (1): 27–34.
23. Vogelmeier C., Naya I., Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged  $\geq 16$  years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (7): 439–449.
24. Saito T., Hasunuma T. Safety and Tolerability of High-Dose Budesonide/Formoterol via Turbuhaler® in Japanese Patients with Asthma: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Active Comparator-Controlled, Phase III Study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (1): 51–61.
25. Imad H., Yasir G. Epidemiological and clinical characteristics, spirometric parameters and response to budesonide/formoterol in patients attending an asthma clinic: an experience in a developing country. *Pan. Afr. Med. J.* 2015; 21: 154.
26. Boonsawat W., Thinkhamrop B. Role of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a pragmatic study. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2014; 32 (2): 160–165.
27. Kagohashi K., Satoh H., Ohara G., Miyazaki K., Kawaguchi M., Kurishima K., Hizawa N. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (4): 1005–1009.
28. Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2007; 3: 34–40.
29. Воробьев П.А., Белевский А.С., Авксентьева М.В., Смирнова М.С., Максимова Л.В., Сура М.В. Клинико-экономическое исследование целесообразности применения препарата Симбикорт Турбухалер для лечения бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2007; 1: 54–59.
30. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A., Shah T.P., Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 42.
31. Thorsson L., Edsbacker S. Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler® than of fluticasone via Discus®/Accuhaler® and pMDI in adults. *AJRCCM.* 2003; 167 (7): A896.
32. Zervas E., Samitas K., Gaga M. Assessment of satisfaction with different dry powder inhalation devices in Greek patients with COPD and asthma: the ANASA study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1845–1855.

## CLINICAL PHARMACOLOGIST ON BUDESONIDE AND FORMOTEROL FIXED DOSE COMBINATION FOR TREATING PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

V.A. Serov, M.Yu. Kuzovenkova, D.V. Serova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: valery\_serov@mail.ru

*In recent years, the incidence rate of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing. This review presents a comparative analysis of clinical administration and cost-effectiveness of a fixed combination of inhaled glucocorticosteroid, budesonide, and selective long-acting beta2-agonist, formoterol. Clinical pharmacologists try to express their point of view on the abovementioned problem. Global Initiative for Asthma (GINA, 2016) and Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease (GOLD, 2016) provide for a wider indication of this combination of drugs.*

*It is difficult for practitioners to choose a particular drug because of a large number of generics. Criteria of preferences in prescribing such drugs are clinical efficacy, cost-effectiveness, and ease of usability in real clinical practice. The review presents comparative clinical and cost performance, administration details, as well as the evidence base for using budesonide/formoterol fixed combination.*

*The number of available small-scale studies, comparing the clinical performance of various generics, does not allow us to draw definitive conclusions on their use. The authors of the paper prove that the most cost-effective pharmacologic agents, as a rule, have a small evidence base, often have certain disadvantages in administration (complexity of use, especially for the elderly patients and children, and storing temperature restrictions). The search for information on existing clinical trials and the cost-effectiveness of various generics was carried out using ClinicalTrials.gov, PubMed and grls.rosminzdrav.ru databases. The given data make it possible to understand the main differences between budesonide/formoterol combinations registered in Russia. This information can help to make rational decisions while treating patients with BA and COPD, and choosing the most suitable generics for certain groups of patients.*

**Keywords:** asthma management, COPD management, budesonide/formoterol fixed combination, cost-effectiveness.

### References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention Online Appendix 2015 update. Available at: <http://www.ginasthma.com> (accessed: 18.01.2017).
2. Federal'naya tselevaya programma «Bronkhial'naya astma» (2011–2015 gody) [Federal Target Programme “Bronchial asthma” (2011–2015)]. Moscow; 2009. Available at: [http://www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq\\_astma.doc](http://www.pulmonology.ru/publications/files/FCP-bronhialqnaq_astma.doc) (accessed: 18.01.2017) (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org> (accessed: 18.01.2017).
5. Aalbers R., Vogelmeier C., Kuna P. Achieving asthma control with ICS/LABA: A review of strategies for asthma management and prevention. *Respir. Med.* 2016; 111: 1–7.
6. Kardos P. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus free-combination therapy for asthma: a real-life study. *Pneumologie.* 2013; 67 (8): 463–470.
7. Buhl R., Kuna P., Peters M.J., Andersson T.L., Naya I.P., Peterson S., Rabe K.F. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir. Res.* 2012; 13: 59.

8. Shmelev E.I., Zhestkov A.V., Vizeľ' A.A., Zagidullin Sh.Z., Karoli N.A., Mishlanov V.Yu., Fassakhov R.S., Khamitov R.F., Vavashkina E.A., Vizeľ' I.Yu., Vorob'eva N.B., Kulbaisov A.M., Kostina E.M., Kunyaeva T.A., Pavlov P.I., Peskov A.B., Postnikova L.B., Starodubtseva O.I., Sushentsov V.G., Farkhutdinov U.R. Optimizatsiya lecheniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: put' k dvoynoy bronkhodilatatsii (zaklyuchenie sojeta ekspertov Privolzhskogo federal'nogo okruga Rossii) [Optimization of chronic obstructive pulmonary disease treatment: the way to double bronchodilation (Report of the Expert Council of the Volga Federal District of Russia)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (3): 82–89 (in Russian).
9. Lee S.D., Xie C.M., Yunus F., Itoh Y., Ling X., Yu W.C., Kiatboonsri S. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016; 21 (1): 119–127.
10. Bayiz H., Ozkaya S., Dirican A., Ece F. The rapid effects of budesonide plus formoterol in patients with obstructive airway diseases. *Drug Des. Devel. Ther.* 2015; 9: 5287–5290.
11. Takeyama K., Kondo M., Tagaya E., Kirishi S., Ishii M., Ochiai K., Isono K., Tamaoki J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in moderate-to-severe asthma: effects on eosinophilic airway inflammation. *Allergy Asthma Proc.* 2014; 35 (2): 141–147.
12. Lin C.H., Hsu J.Y., Hsiao Y.H., Tseng C.M., Su V.Y., Chen Y.H., Yang S.N., Lee Y.C., Su K.C., Perng D.W. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma control: Acute, dose-related effects and real-life effectiveness. *Respirology*. 2015; 20 (2): 264–272.
13. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ignatova G.L., Il'ina N.I., Emel'yanov A.V., Knyazheskaya N.P., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. Soglasovannye rekomendatsii po primeneniyu rezhima edinogo ingyalyatora fiksirovannoy kombinatsii budesonid/formoterol (SMART) v terapii patsientov s bronkhial'noy astmoy [Concerted recommendations for the use of common inhalers for budesonide/formoterol fixed combination inhaler (SMART) while treating patients with bronchial asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; 1: 2–15 (in Russian).
14. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D., Manjra A., Fouquert L., Centanni S., Boulet L.P., Naya I.P., Hultquist C. Efficacy and safety of Budesonide/Formoterol a single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.
15. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P., Pistolesi M., Palmqvist M., Zhu Y., Ekström T., Bate-man E.D. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (2): 129–136.
16. Rabe K.F., Pizzichini E., Ställberg B., Romero S., Balanzat A.M., Atienza T., Lier P.A., Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and reliever therapy in mild-moderate asthma. *Chest*. 2006; 129: 246–256.
17. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Laloo U.G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368: 744–753.
18. Bousquet J., Boulet L.P., Peters M.J., Magnussen H., Quirarte J., Martinez-Aguilar N.E., Carlshiemer A. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2437–2446.
19. Pichler J., Patel M., Reddel H. Effect of smoking status on the efficacy of the SMART regimen in high risk asthma. *Respirology*. 2016; 21 (5): 858–866.
20. Ställberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015; 53 (6): 447–455.
21. Peters S.P., Bleeker E.R., Canonica G.W., Park Y.B., Ramirez R., Hollis S., Fjallbrant H., Jorup C., Martin U.J. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (9): 850–860.
22. Lin J., Tang Y., Xiu Q., Kang J., Cai S., Huang K., Itoh Y., Ling X., Zhong N. Real-life effectiveness of budesonide/formoterol therapy in asthma: A subanalysis of the SMARTASIA study. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (1): 27–34.
23. Vogelmeier C., Naya I., Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged  $\geq 16$  years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (7): 439–449.

24. Saito T., Hasunuma T. Safety and Tolerability of High-Dose Budesonide/Formoterol via Turbuhaler® in Japanese Patients with Asthma : A Randomized, Double-Blind, Crossover, Active Comparator-Controlled, Phase III Study. *Clin. Drug Investig.* 2012; 32 (1): 51–61.
25. Imad H., Yasir G. Epidemiological and clinical characteristics, spirometric parameters and response to budesonide/formoterol in patients attending an asthma clinic: an experience in a developing country. *Pan. Afr. Med. J.* 2015; 21: 154.
26. Boonsawat W., Thinkhamrop B. Role of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a pragmatic study. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2014; 32 (2): 160–165.
27. Kagohashi K., Satoh H., Ohara G., Miyazaki K., Kawaguchi M., Kurishima K., Hizawa N. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma. *Exp. Ther. Med.* 2014; 7 (4): 1005–1009.
28. Tsoy A.N., Arkhipov V.V., Chapurin S.A., Churilin Yu.Yu. Farmakoeconomicheskoe issledovanie novoy kontseptsii primeneniya Simbikorta u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [Pharmacoeconomic trial on novelty of Symbicort administration in patients with bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2007; 3: 34–40 (in Russian).
29. Vorob'ev P.A., Belevskiy A.S., Avksent'eva M.V., Smirnova M.S., Maksimova L.V., Sura M.V. Kliniko-ekonomicheskoe issledovanie tselesoobraznosti primeneniya preparata Simbikort Turbukhaler dlya lecheniya bronkhial'noy astmy [Clinical and cost-effective performance of Symbicort Turbuhaler administration while treating patients with bronchial asthma]. *Pul'monologiya.* 2007; 1: 54–59 (in Russian).
30. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A., Shah T.P., Gopalan G. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 42.
31. Thorsson L., Edsbacker S. Less variability in lung deposition of budesonide via Turbuhaler® than of fluticasone via Discus®/Accuhaler® and pMDI in adults. *AJRCCM.* 2003; 167 (7 Suppl): A 896.
32. Zervas E., Samitas K., Gaga M. Assessment of satisfaction with different dry powder inhalation devices in Greek patients with COPD and asthma: the ANASA study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1845–1855.

УДК 616-006.04; 616-001.4-002  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8739

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.Л. Чарышкин<sup>1</sup>, Е.А. Тонеев<sup>1, 2</sup>, А.А. Медведев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия

e-mail: charyshkin@yandex.ru

*Разработка и внедрение лимфотропного введения лекарственных препаратов как компонента комплексной послеоперационной терапии у пациентов с раком легкого является актуальной.*

*Цель. Исследовать результаты комплексного послеоперационного лечения больных, оперированных по поводу рака легкого.*

*Материалы и методы. В послеоперационном периоде обследованы 280 пациентов в возрасте от 39 до 75 лет, оперированных по поводу рака легкого в период с 2010 по 2016 г. Выполнялись пневмонэктомия или лоб- и билобэктомия, лимфодиссекция. Пациенты были разделены на три группы. В первой группе (n=206) применялась только стандартная терапия. Во второй группе (n=44) совместно со стандартной терапией проводились лимфотропные межкостистые инъекции лекарственных препаратов. В третьей группе (n=30) совместно со стандартной терапией проводилось лимфотропное введение лекарственных препаратов по разработанной методике.*

*Результаты. Применение разработанного способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, позволило в 1,8 раза снизить интенсивность и в 2 раза продолжительность боли в сравнении с традиционным лечением. Кроме того, лимфотропное введение лекарственных препаратов дало возможность уменьшить длительность стационарного лечения больных с  $17,1 \pm 0,2$  и  $16,4 \pm 0,3$  сут (в первой и второй группах соответственно) до  $10,2 \pm 0,3$  сут ( $p < 0,05$ ).*

*Летальность в первой группе составила 5,3 %, во второй группе – 2,3 %, в третьей группе случаев летальности не было.*

*Заключение. Разработанный способ лимфотропного введения лекарственных препаратов в области грудного лимфатического протока у пациентов с раком легкого улучшает течение раннего послеоперационного периода.*

**Ключевые слова:** рак легкого, лимфотропная терапия, послеоперационное лечение.

**Введение.** Наиболее распространенной патоморфологической формой новообразований легкого является немелкоклеточный рак (НМРЛ). Частота диагностики НМРЛ достигает 80 % из всех выявляемых опухолей легкого [1, 2].

Основой радикального лечения НМРЛ является хирургическое пособие, которое не всегда выполнимо из-за местного или отдаленного распространения процесса, а также наличия сопутствующей патологии [3, 4].

Рецидив заболевания возникает у более чем 50 % больных раком легкого, пятилетняя выживаемость после хирургического лечения не превышает 30 % [5–7].

Все вышеперечисленное указывает на необходимость совершенствования хирургических способов лечения рака легкого и не-

обходимость оптимизации комплексной послеоперационной терапии [8–11].

В современной хирургии большой интерес представляют эндолимфатические и лимфотропные методы введения лекарственных препаратов, которые способствуют восстановлению и активизации детоксикационной и барьерной функций регионарной лимфатической системы в послеоперационном периоде [2–4, 6].

**Цель исследования.** Исследовать результаты комплексного послеоперационного лечения больных, оперированных по поводу рака легкого.

**Материалы и методы.** Исследование ретроспективное и проспективное. Уровень доказательности II.

Исследованы результаты комплексного лечения больных раком легкого в период с 2010 по 2016 г. Из 310 пациентов, проходивших лечение по поводу рака легкого в Областном клиническом онкологическом диспансере г. Ульяновска в указанный период, в работу были включены 280 чел.

Критерии включения в исследование: возраст 39 лет и старше, НМРЛ I–III стадий, операция (пневмонэктомия, лоб- и билобэктомия) и систематическая медиастинальная билатеральная лимфодиссекция.

Критерии исключения: возраст младше 39 лет, рак легких IV стадии, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения.

Работа проведена с информированного согласия пациентов и разрешения Этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета в соответствии с за-

конодательством РФ и Хельсинкской декларацией 1975 г.

Применялись стандартные методы исследования (клинико-лабораторные, рентгенологический, эндоскопический, ультразвуковой, цитологическое исследование мокроты, бронхологическое исследование, гистологический анализ). Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение: пневмонэктомия или лоб- и билобэктомия, лимфодиссекция, дренирование плевральной полости двумя дренажами: у ее купола и в синус.

Пациенты были разделены на три сопоставимые по возрасту группы (табл. 1) в зависимости от способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде.

Исследуемые группы также были сопоставимы по полу, преобладающее количество пациентов в группах составляли мужчины (табл. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту, абс. (%)

Возраст	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
До 45 лет	19 (9,3)	3 (6,8)	2 (6,7)
46–60 лет	129 (62,6)	28 (63,6)	19 (63,3)
61–70 лет	54 (26,2)	12 (27,3)	8 (26,7)
71 год и старше	4 (1,9)	1 (2,3)	1 (3,3)
Всего	206 (100)	44 (100)	30 (100)

Таблица 2

Распределение пациентов по полу, абс., %

Пол	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
Мужчины	193 (93,7)	41 (93,2)	28 (93,3)
Женщины	13 (6,3)	3 (6,8)	2 (6,7)
Всего	206 (100)	44 (100)	30 (100)

По гистологическим данным из всех обследованных больных НМРЛ преобладали пациенты с аденокарциномой – 217 (77,5 %) чел., плоскоклеточный рак выявлен у 63 чел. (22,5 %). В I группе больных аденокарцинома обнаружена у 160 чел. (77,7 %), плоскокле-

точный рак – у 46 пациентов (22,3 %), во II группе – у 34 (77,3 %) и 10 (22,7 %), в III группе – у 23 (76,7 %) и 7 чел. (23,3 %) соответственно ( $p < 0,05$ ).

В I группе (n=206) применялась только стандартная послеоперационная терапия. Во

II группе (n=44) совместно со стандартной послеоперационной терапией проводилось лимфотропное введение лекарственных препаратов по известной методике [2], выполнялись межкостистые инъекции: на уровнях Th2–Th3, Th3–Th4, Th4–Th5 вводилась лекарственная смесь, состоящая из 32 ЕД лидазы, 4 мг дексаметазона, 100 мг 10 % лидокаина, до 5–7 мл 40 % глюкозы с добавлением разовой дозы 1000 мг цефтриаксона, на глубину 1–2 см, объем вводимой смеси равномерно распределялся в точках введения. Курс включал 5 ежедневных инъекций, первые две инъекции выполнялись накануне оперативного лечения. В III группе (n=30) совместно со стандартной послеоперационной терапией проводилось лимфотропное введение лекарственных препаратов по разработанной методике подведения препаратов в место формирования грудного лимфатического протока. Ранее данная методика применялась только при патологии органов брюшной полости [6].

В послеоперационном периоде проводилась адекватная инфузионная терапия. Коррекция водно-электролитного баланса выполнялась под контролем содержания в плазме крови ионов калия, кальция, натрия. Для парентерального питания назначались белковые гидролизаты, глюкозно-инсулиновая смесь. С целью профилактики гнойных осложнений назначались внутривенно цефалоспорины третьего поколения.

Сравнение групп по ближайшим результатам лечения проводилось по величине лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по В.К. Островскому [5], индексу токсичности (ИТ), который рассчитывался по формуле  $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$  (ОКА – общая концентрация альбумина, ЭКА – эффективная концентрация альбумина). Оценка адекватности анальгезии проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

При статистической обработке результатов исследования определялись среднее арифметическое (M), отклонение среднего ( $\sigma$ ), критерий Стьюдента (t). Средние статистические показатели приведены в виде  $M \pm \sigma$ . Различия значений показателей считались значимыми при доверительной вероятности 0,95 и

более ( $p \leq 0,05$ ). Применялась непараметрическая статистика, критерий  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты и обсуждение.** В I группе больных дренажи из плевральной полости были удалены на  $4,6 \pm 0,6$  сут, во II группе – на  $3,5 \pm 0,3$  сут, а в III группе – на  $2,5 \pm 0,3$  сут, что достоверно раньше, чем в I и II группах ( $p < 0,05$ ). Интраоперационная травма у пациентов с раком легкого обуславливает нарушение дренажной функции регионарной лимфатической системы, а применение разработанного способа лимфотропной терапии позволяет восстановить ее в более короткий период.

Сравнительный анализ степени обезболивания с помощью ВАШ показал его большую эффективность в III группе больных ( $4,1 \pm 0,2$  балла,  $p < 0,05$ ) по сравнению с I и II группами ( $7,4 \pm 0,1$  и  $6,8 \pm 0,2$  балла соответственно).

Продолжительность введения наркотических препаратов с целью обезболивания в послеоперационном периоде оказалась достоверно меньше в III группе больных –  $3,5 \pm 0,2$  сут ( $p < 0,05$ ), чем в I и II группах ( $7,2 \pm 0,2$  и  $6,1 \pm 0,2$  сут соответственно).

Таким образом, применение разработанного способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, благодаря лимфостимулирующему эффекту позволило в 1,8 раза снизить интенсивность и в 2 раза продолжительность боли в сравнении с традиционным лечением.

Все вышеперечисленное способствовало достоверному снижению длительности стационарного лечения больных III группы – до  $10,2 \pm 0,3$  сут ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем в I и II группах ( $17,1 \pm 0,2$  и  $16,4 \pm 0,3$  сут соответственно).

Изучение ЛИИ на 2-е и 6-е сут послеоперационного периода выявило его достоверно меньшие показатели у пациентов III группы (табл. 3).

Достоверное снижение ЛИИ на 2-е и 6-е сут послеоперационного периода у пациентов III группы в сравнении с I и II группами доказывает положительное влияние предложенного метода на разрешение эндотоксикоза.

Таблица 3

## Динамика уровня ЛИИ по группам

Время определения	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
До операции	1,3±0,4	1,1±0,3	1,1±0,2
2-е сут после операции	5,8±0,2	4,4±0,1	3,2±0,2* <sup>1,2</sup>
6-е сут после операции	4,7±0,6	3,9±0,2	2,6±0,1* <sup>1,2</sup>

**Примечание.** \* – данные, статистически значимо различающиеся в группах сравнения по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Номер групп сравнения указан после значка.

Таблица 4

## Индекс токсичности в раннем послеоперационном периоде

Время определения	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
До операции	0,22±0,12	0,22±0,11	0,23±0,12
2-е сут после операции	0,47±0,11	0,43±0,11	0,32±0,12* <sup>1,2</sup>
6-е сут после операции	0,46±0,12	0,44±0,11	0,31±0,11* <sup>1,2</sup>

**Примечание.** \* – данные, статистически значимо различающиеся в группах сравнения по критерию Стьюдента ( $p < 0,05$ ). Номер групп сравнения указан после значка.

Индекс токсичности как показатель эндогенной интоксикации был увеличен во всех группах (табл. 4), что, по нашему мнению, обусловлено влиянием хирургического вмешательства. Однако значения ИТ на 2-е и 6-е сут послеоперационного периода оказались достоверно ниже у пациентов III группы в сравнении с I и II группами.

Летальность в I группе составила 5,3 % (11 пациентов), во II группе – 2,3 % (1 пациент), в III группе случаев летальности не было.

В III группе трех- и пятилетняя кумулятивная выживаемость составила 67 и 29 %, в I и II группах – соответственно 64 и 25 %, 65 и 27 % ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, предложенный метод лимфотропной терапии в послеоперационном периоде у больных раком легкого улучшает непосредственные результаты хирургического лечения, улучшает течение раннего послеоперационного периода и не снижает эффективность в отдаленном периоде.

## Литература

1. Жарков В.В., Еськов С.А., Ерохов В.В. Результаты хирургического лечения пациентов с местнораспространенным (pT4) немелкоклеточным раком легкого. *Новости хирургии*. 2016; 24 (4): 385–393. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.4.385.
2. Зейдлиц А.А., Любарский М.С., Наров Ю.Э., Морозов В.В. Влияние регионарной лимфотропной терапии на течение воспалительного процесса при раке легкого. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 33 (6): 86–91.
3. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С., ред. *Лимфология*. Новосибирск: Манускрипт; 2011. 1104.
4. Любарский М.С., Смагин А.А., Морозов В.В., Болоцкая Т.Г., Кучма С.Н., Сацук Н.А., Марченко Е.В. Новые методы регионарной лимфотропной терапии в клинической практике. *Бюллетень СО РАМН*. 2007; (2): 65–72.
5. Островский В.К., Мащенко А.В., Макаров С.В. Оценка тяжести и прогноз гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости. *Хирургия*. 2007; (1): 33–38.



6. Чарышкин А.Л., Мидленко И.И., Ермошин А.Г., Еремина О.В. Патент РФ № 2561832; 2015.
7. Чикинев Ю.В., Антонов А.Р., Любарский М.С. Роль непрямой лимфотропной терапии в улучшении питательного статуса больных рубцовыми сужениями пищевода. Вестник новых медицинских технологий. 2004; (2): 15–16.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М.; 2012. 240.
9. Bae M.K., Yu W.S., Byun G.E., Lee C.Y., Lee J.G., Kim D.J., Chung K.Y. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 88 (2): 195–200. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.02.013.
10. Hanagiri T.I., Takenaka M., Oka S., Shigematsu Y., Nagata Y., Shimokawa H., Uramoto H., Tanaka F. Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*. 2012; 13 (3): 220–224. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.006.
11. Schuurman M.S., Groen H.J.M., Pruim J., Janssen Heijnen M.L.G., Pukkala E., Siesling S. Temporal trend and spatial variation in stage distribution of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *OA Epidemiology*. 2014; 2 (1): 10.

## COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER: RESULTS

A.L. Charyshkin<sup>1</sup>, E.A. Toneev<sup>1,2</sup>, A.A. Medvedev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Oncology Centre, Ulyanovsk, Russia

e-mail: charyshkin@yandex.ru

*Development and manifestation of lymphotropic drug administration as a component of complex postoperative therapy in patients with lung cancer is topical.*

*Objective. The aim of the paper is to analyze the results of complex postoperative treatment of patients with lung cancer.*

*Materials and Methods. A total of 280 patients, aged 39–75, were examined during the postoperative period. All of them had lung cancer and were operated on in 2010–2016. The patients underwent pneumonectomy, lobectomy, bilobectomy, or lymphodissection. Patients were divided into three groups. In the first group (n=206) only routine treatment was used. In the second group (n=44), along with routine treatment, lymphotropic interspinal drugs were injected. In the third group (n=30), along with routine treatment, lymphotropic drugs were administered according to a newly developed method.*

*Results. The newly developed method of lymphotropic therapy decreased the severity of pain (1.8 times) and duration of pain (2 times) during the postoperative period in patients with lung cancer in comparison with traditional treatment. Besides, lymphotropic administration of drugs has made it possible to reduce the duration of inpatient treatment from 17.1±0.2 and 16.4±0.3 days (in the first and second groups, respectively) up to 10.2±0.3 days (p<0.05).*

*Mortality rates were 5.3 % in the first group, 2.3 % in the second group. There were no fatal cases in the third group.*

*Conclusion. The newly developed method of lymphotropic drug administration in the thoracic lymphatic duct in patients with lung cancer improves the course of the early postoperative period.*

**Keywords:** lung cancer, lymphotropic therapy, post-operative care.

### References

1. Zharkov V.V., Es'kov S.A., Erokhov V.V. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya patsientov s mestno-rasprostranennym (pT4) nemelkokletochnym rakom legkogo [Results of surgical treatment of patients with locally advanced (pT4) small cell lung cancer]. *Novosti khirurgii*. 2016; 24 (4): 385–393. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.4.385 (in Russian).
2. Zeydlits A.A., Lyubarskiy M.S., Narov Yu.E., Morozov V.V. Vliyanie regionarnoy limfotropnoy terapii na techenie vospalitel'nogo protsessa pri rake legkogo [Influence of regional lymphotropic therapy on the course of inflammatory process in lung cancer]. *Byulleten' SO RAMN*. 2013; 33 (6): 86–91 (in Russian).

3. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S., red. *Limfologiya* [Lymphology]. Novosibirsk: Manuscript; 2011. 1104 (in Russian).
4. Lyubarskiy M.S., Smagin A.A., Morozov V.V., Bolotskaya T.G., Kuchma S.N., Satsuk N.A., Marchenko E.V. Novye metody regionarnoy limfotropnoy terapii v klinicheskoy praktike [New methods of regional lymphotropic therapy in clinical practice]. *Byulleten' SO RAMN*. 2007; (2): 65–72 (in Russian).
5. Ostrovskiy V.K., Mashchenko A.V., Makarov S.V. Otsenka tyazhesti i prognoz gnoyno-destruktivnykh zabolevaniy organov bryushnoy polosti [Evaluation of severity and prognosis of purulent-destructive diseases of abdominal cavity organs]. *Khirurgiya*. 2007; (1): 33–38 (in Russian).
6. Charyshkin A.L., Midlenko I.I., Ermoshin A.G., Eremina O.V. *Patent RF № 2561832*; 2015 (in Russian).
7. Chikinev Yu.V., Antonov A.R., Lyubarskiy M.S. Rol' nepryamoy limfotropnoy terapii v uluchshenii pitatel'nogo statusa bol'nykh rubtsovmi suzheniyami pishchevoda [Role of indirect lymphotropic therapy in improving nutritional status of patients with cicatricial esophageal stenosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2004; (2): 15–16 (in Russian).
8. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2011 godu* [State of cancer care in Russia in 2011]. Moscow; 2012. 240 (in Russian).
9. Bae M.K., Yu W.S., Byun G.E., Lee C.Y., Lee J.G., Kim D.J., Chung K.Y. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 88 (2): 195–200. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.02.013.
10. Hanagiri T.I., Takenaka M., Oka S., Shigematsu Y., Nagata Y., Shimokawa H., Uramoto H., Tanaka F. Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*. 2012; 13 (3): 220–224. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.006.
11. Schuurman M.S., Groen H.J.M., Pruim J., Janssen Heijnen M.L.G., Pukkala E., Siesling S. Temporal trend and spatial variation in stage distribution of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *OA Epidemiology*. 2014; 2 (1): 10.

УДК 616.12-008.331.1  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8740

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ У ПЛОДА, ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В НОЧНОЕ ВРЕМЯ

И.С. Бартош, Л.Ф. Бартош, Е.С. Панина, Т.А. Зубкова

*Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Пенза, Россия*

e-mail: i.s.bartosh@mail.ru

*Гипертензивные нарушения осложняют от 5 до 7 % беременностей во всем мире. Гипертония – одна из основных причин заболеваемости и смертности матери и плода, особенно в случаях, когда повышенное артериальное давление приводит к развитию преэклампсии. Роль различных вариантов артериальной гипертонии (АГ) (повышенное систолическое артериальное давление (САД), повышенное диастолическое артериальное давление (ДАД), одновременное повышение САД и ДАД) изучалась в общей популяции. Однако мало внимания уделено прогностической ценности различных вариантов изолированной ночной АГ во время беременности.*

*Целью исследования является оценка прогностического значения различных вариантов изолированной ночной гипертонии в развитии осложнений у плода, течения беременности и родов. Кроме того, в задачи входит сравнение влияния ночной АГ и нормального артериального давления на развитие осложнений.*

*Материалы и методы. В исследование были включены 174 беременные женщины: 44 женщины с изолированной ночной гипертонией и 130 женщин без повышенного артериального давления. Всем женщинам проводилось суточное мониторирование артериального давления.*

*Результаты. Выявлено наличие связи изолированной ночной АГ с развитием отеков и протеинурии, угрожающего выкидыша, фетоплацентарной недостаточности, дородовым излитием околоплодных вод, ускоренными родами, преждевременными родами, внутриутробной задержкой развития плода.*

*Заключение. Установленная частота развития осложнений у беременных с изолированной ночной АГ в сравнении с беременными без гипертонии, а также оценка роли отдельных вариантов ночной гипертонии позволят своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия и тем самым снизить уровень развития тяжёлых осложнений.*

**Ключевые слова:** *изолированная ночная артериальная гипертония, варианты гипертонии, беременность, осложнения у плода, течение беременности и родов, диастолическое артериальное давление, систолическое артериальное давление.*

**Введение.** В литературе описаны осложнения артериальной гипертонии во время беременности, такие как присоединившаяся преэклампсия, задержка внутриутробного развития, отслойка плаценты, преждевременные роды и др. [1].

Артериальная гипертония (АГ), осложняющая от 5 до 7 % всех беременностей, – ведущая причина заболеваемости матери и плода, особенно в случаях, когда повышенное артериальное давление (АД) приводит к развитию преэклампсии. При этом преэклампсия является основной причиной преждевременных родов и ранним маркером будущих сердечно-сосудистых заболеваний, а

также метаболических нарушений, в свою очередь преждевременные роды могут быть причиной внезапной смерти плода [2, 3].

Хотя обследование женщин во время беременности на наличие факторов риска развития преэклампсии, а затем устранение выявленных нарушений уменьшили количество и распространенность неблагоприятных исходов, случаи материнской и перинатальной заболеваемости и смертности достаточно часты [4]. Некоторые из этих неблагоприятных исходов можно было бы предотвратить, в то время как другие могли бы быть менее серьезными. Для оптимального лечения необходимо тщательное наблюдение за сим-

птомами и преморбидным фоном и затем, после постановки диагноза, родоразрешение в оптимальный срок [5].

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) является необходимым для выявления ночной АГ. Отсутствие ночного снижения артериального давления по сравнению со средним систолическим (САД) и диастолическим артериальным давлением (ДАД) встречается приблизительно в 10 % случаев [6].

Множеством клинических исследований доказано, что в общей популяции варианты АГ по-разному влияют на развитие осложнений. Так, ранее считалось, что изолированная диастолическая АГ обладает большей прогностической ценностью [7]. Однако в настоящее время многими авторами подчеркивается, что данные о повышенном САД не менее важны [8]. Вместе с тем у беременных с изолированной ночной артериальной гипертензией (ИНАГ) роль вариантов в возникновении осложнений практически не изучена.

**Цель исследования.** Изучение частоты осложнений у плода, течения беременности и родов у женщин с изолированной ночной артериальной гипертензией в сравнении с частотой осложнений у женщин без артериальной гипертензии.

**Материалы и методы.** В исследование включено 44 беременных с повышенным артериальным давлением (АД) в ночное время и 130 беременных без АГ. Женщинами подписано информированное согласие на проведение исследования в период с 2002 по 2016 г. включительно.

СМАД осуществлялось аппаратом МнСДП-2 ВРLab (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород), который аттестован в соответствии с Международным протоколом ESH 2001 и рекомендован к применению в период гестации [9]. Предварительно было проведено тестирование аппарата на беременных в соответствии с методикой Международного протокола ESH 2001 [10].

Мониторинг АД соответствовал общепринятым стандартам. Интервалы между измерениями в ночной период составляли 60 мин, в дневной – 30 мин. При этом определялись среднесуточные, среднедневные и средненочные общепринятые показатели АД [11].

Было выделено три варианта ИНАГ: вариант 1 – изолированная ночная систолическая артериальная гипертензия (ИНСАГ), вариант 2 – изолированная ночная диастолическая артериальная гипертензия (ИНДАГ) и вариант 3 – ночная систолическая и диастолическая артериальная гипертензия (НСАГ+НДАГ). Диагностика осложнений у женщин с ИНАГ и без АГ осуществлялась акушерами-гинекологами.

Пороговый уровень САД днем – 135 мм рт. ст., ночью – 120 мм рт. ст., пороговый уровень диастолического артериального давления днем – 90 мм рт. ст., ночью – 70 мм рт. ст. согласно нормативам параметров артериального давления клинических рекомендаций Минздрава России «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2013).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот с использованием теста расхождения между двумя размерами [12]. При сравнении трёх вариантов АГ критический уровень значимости р был принят равным 0,017.

**Результаты.** Данные, приведенные в табл. 1–3, свидетельствуют о наличии связи ИНАГ с развитием осложнений во время беременности, родов и у плода. Как видно из данных, представленных в табл. 1, присоединившиеся отеки и/или протеинурия, которые в комбинации с гипертензией однозначно свидетельствуют о возникновении преэклампсии, и угрожающий выкидыш статистически значимо чаще встречаются у беременных с ИНАГ по сравнению с беременными без АГ. Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) также более часто развивается у беременных с ИНАГ. Прочие осложнения приблизительно с одинаковой частотой выявляются у беременных с изолированной ночной гипертензией и без повышенного АГ. Отеки и/или протеинурия выявлены у 11,36 % беременных с АГ. У беременных без АГ данные виды патологии определены в 4,24 % случаев. Аналогичная ситуация установлена и в отношении угрожающего выкидыша.

Таблица 1

**Соотношение количества осложнений беременности у женщин с изолированной ночной артериальной гипертонией и без артериальной гипертонии**

Осложнение	Беременные с ИНАГ, %	Беременные без АГ, %	р
Отёки и/или протеинурия	11,36	4,24	0,0469
Угрожающий выкидыш	18,18	7,63	0,0263
Угрожающие преждевременные роды	6,82	7,63	0,4306
Нарушение МПК	0	5,08	0,0648
ФПН	13,64	6,78	0,0841
Многоводие	2,27	2,54	0,4608
Маловодие	4,54	5,08	0,2706

**Примечание.** Здесь и далее МПК – маточно-плацентарный кровоток.

Возникновение ускоренных родов статистически значимо преобладает у беременных с ИНАГ (табл. 2). Дородовое излитие околоплодных вод встречается в большом проценте случаев как у беременных с АГ, так и у лиц без АГ, но чаще у женщин с ИНАГ. Сла-

бость родовой деятельности также преобладает у беременных с ИНАГ.

Как видно из данных, приведённых в табл. 3, осложнения плода возникают с одинаковой частотой как у беременных с ИНАГ, так и у беременных без АГ.

Таблица 2

**Соотношение количества осложнений родов у женщин с изолированной ночной артериальной гипертонией и без артериальной гипертонии**

Осложнение	Беременные с ИНАГ, %	Беременные без АГ, %	р
Раннее излитие околоплодных вод	2,27	6,92	0,1267
Дородовое излитие околоплодных вод	47,73	34,62	0,0616
Слабость родовой деятельности	18,18	13,08	0,2028
Ускоренные роды	11,36	2,31	0,0071
Преждевременные роды	9,09	6,15	0,2534

В табл. 4–6 приведены данные, характеризующие влияние различных вариантов ИНАГ на развитие осложнений течения беременности, родов и плода.

Статистически значимых различий в частоте развития осложнений беременности при разных вариантах ИНАГ получено не было

(табл. 4). Отёки и/или протеинурия, угрожающий выкидыш чаще развиваются у беременных с ИНСАГ и ИНДАГ, чем у беременных с НСАГ+НДАГ. ФПН превалирует у беременных с изолированной ночной систолической АГ и с одновременно повышенными САД и ДАД.

Таблица 3

**Соотношение количества осложнений плода у женщин  
с изолированной ночной артериальной гипертонией и без артериальной гипертонии**

Осложнение	Беременные с ИНАГ, %	Беременные без АГ, %	p
Угроза гипоксии	4,35	3,28	0,3697
Гипоксия	10,87	13,93	0,3004
ВЗРП	13,04	11,48	0,3905
Недоношенность	4,35	2,46	0,2607
Гипотрофия	22,73	20,49	0,3757

**Примечание.** Здесь и далее ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода.

Таблица 4

**Соотношение количества осложнений беременности у женщин  
с различными вариантами изолированной ночной артериальной гипертонии**

Осложнение	ИНСАГ, %	ИНДАГ, %	НСАГ+НДАГ, %	p
	1	2	3	
Отёки и/или протеинурия	20	18,18	7,14	$p_{1-2}=0,4662$ $p_{1-3}=0,1820$ $p_{2-3}=0,1525$
Угрожающий выкидыш	20	27,27	14,29	$p_{1-2}=0,3801$ $p_{1-3}=0,3736$ $p_{2-3}=0,1677$
Угрожающие преждевременные роды	20	0	7,14	$p_{1-2}=0,0739$ $p_{1-3}=0,1820$ $p_{2-3}=0,1869$
Нарушение МПК	0	0	0	-
ФПН	20	0	17,86	$p_{1-2}=0,0739$ $p_{1-3}=0,4549$ $p_{2-3}=0,07$
Многоводие	0	0	3,57	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,3354$ $p_{2-3}=0,3354$
Маловодие	0	0	7,14	$p_{1-2}=0,5$ $p_{1-3}=0,2710$ $p_{2-3}=0,2710$

Согласно данным, приведенным в табл. 5, ИНДАГ чаще вызывает дородовое излитие околоплодных вод, а ИНСАГ – слабость родовой деятельности и стремительные роды. Ускоренные роды с приблизительно одинаковой частотой встречаются у женщин с изо-

лированной диастолической АГ и с одновременно повышенными САД и ДАД.

Угроза гипоксии статистически значимо чаще встречается у беременных с ИНДАГ, ВЗРП – у беременных с ИНСАГ (табл. 6).

Таблица 5

**Соотношение количества осложнений родов у женщин  
с различными вариантами изолированной ночной артериальной гипертонии**

Осложнение	ИНСАГ, %	ИНДАГ, %	НСАГ+НДАГ, %	p
	1	2	3	
Раннее излитие околоплодных вод	0	0	3,57	p <sub>1-2</sub> =0,500 p <sub>1-3</sub> =0,3354 p <sub>2-3</sub> =0,2525
Дородовое излитие околоплодных вод	40	72,7	39,3	p <sub>1-2</sub> =0,1155 p <sub>1-3</sub> =0,4883 p <sub>2-3</sub> =0,086
Слабость родовой деятельности	40	18,28	14,3	p <sub>1-2</sub> =0,1843 p <sub>1-3</sub> =0,0899 p <sub>2-3</sub> =0,3698
Ускоренные роды	20	9,09	10,71	p <sub>1-2</sub> =0,2753 p <sub>1-3</sub> =0,2809 p <sub>2-3</sub> =0,4309
Преждевременные роды	0	9,09	10,71	p <sub>1-2</sub> =0,2499 p <sub>1-3</sub> =0,2210 p <sub>2-3</sub> =0,4309

Таблица 6

**Соотношение количества осложнений плода у женщин  
с различными вариантами изолированной ночной артериальной гипертонии**

Осложнение	ИНСАГ, %	ИНДАГ, %	НСАГ+НДАГ, %	p
	1	2	3	
Угроза гипоксии	0	16,67	0	p <sub>1-2</sub> =0,1732 p <sub>1-3</sub> =0,500 p <sub>2-3</sub> =0,0149
Гипоксия	0	16,67	10,34	p <sub>1-2</sub> =0,1732 p <sub>1-3</sub> =0,2285 p <sub>2-3</sub> =0,2763
ВЗРП	40	8,33	10,34	p <sub>1-2</sub> =0,0669 p <sub>1-3</sub> =0,0467 p <sub>2-3</sub> =0,4223
Недоношенность	0	0	6,89	p <sub>1-2</sub> =0,5 p <sub>1-3</sub> =0,2747 p <sub>2-3</sub> =0,1765
Гипотрофия	20	16,67	24,13	p <sub>1-2</sub> =0,4359 p <sub>1-3</sub> =0,4210 p <sub>2-3</sub> =0,3041

**Обсуждение.** Изолированная ночная гипертония у беременных является одной из важнейших проблем вследствие определённых трудностей ее диагностики, определения роли вариантов ночной гипертонии в разви-

тии осложнений у плода, течения беременности и родов, а также проведения лечения и контроля состояния беременных в ночное время. Отсутствие снижения ночного АД или его повышение могут являться маркером на-

рушения функционирования внутренних органов. Вероятно, именно ночная АГ в большей степени помогает предвидеть развитие осложнений у плода, течения беременности, родов в сравнении с дневной АГ [6].

Проведенный анализ связи осложнений у плода, течения беременности и родов позволил определить влияние изолированной ночной гипертонии на развитие осложнений. Статистическая значимость частоты развития отёков и протеинурии, а также угрожающего выкидыша у беременных с ИНАГ в сравнении с беременными без АГ позволяет предполагать существенную роль ИНАГ в развитии преэклампсии. Нарушения МПК выявлены только у беременных без АГ, что определяет необходимость тщательного контроля состояния кровоснабжения плаценты.

Анализ встречаемости осложнений течения родов позволил определить, что у беременных с ИНАГ статистически значимо чаще наблюдаются ускоренные роды по сравнению с беременными без гипертонии. Следует особо отметить, что развитие осложнений у плода одинаково часто происходит у беременных как с ИНАГ, так и без АГ.

Важным является анализ роли отдельных вариантов ИНАГ в развитии осложнений в период гестации. Многие исследователи пришли к заключению, что в общей популяции варианты АГ по-разному влияют на развитие осложнений. Необходимо отметить наличие противоречивых заключений. Считалось, что изолированная диастолическая артериальная гипертония обладает большей прогностической ценностью [7]. В настоящее время рядом авторов подчеркивается, что значимость систолической артериальной гипертонии не менее высока, чем диастолической [8]. Требуется дальнейшее изучение роли отдельных вариантов изолированной ночной артериальной гипертонии в возникновении осложнений течения беременности, родов и у плода.

**Заключение.** Установленная частота развития осложнений у беременных с изолированной ночной гипертонией в сравнении с беременными без гипертонии, а также оценка роли отдельных вариантов ночной гипертонии позволит своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия и тем самым снизить уровень развития тяжёлых осложнений.

## Литература

1. *Ellen W. Seely, Jeffrey Ecker.* Chronic Hypertension in Pregnancy. *Circulation.* 2014; 129: 1254–1261.
2. *Männistö T., Mendola P., Väärämäki M., Järvelin M.R., Hartikainen A.L., Pouta A.* Elevated Blood Pressure in Pregnancy and Subsequent Chronic Disease Risk. *Circulation.* 2013; 127: 681–690.
3. *Marshall D. Lindheimer, Sandra J. Taler, F. Gary Cunningham.* Chronic Hypertension and Pregnancy. In: Taylor, Robert N. (eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy Fourth Edition.* IL: Academic Press; 2009: 353–368.
4. *Kenny L.C., Black M.A., Poston L., Taylor R., Myers J.E., Baker P.N., McCowan L.M., Simpson N.A., Dekker G.A., Roberts C.T., Rodems K., Noland B., Raymundo M., Walker J.J., North R.A.* Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension.* 2014; 64 (3): 644–652.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology.* 2013; 122 (5): 1122–1131.
6. *Geoffrey A. Head, Barry P. McGrath, Anastasia S. Mihailidou.* Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *Journal of Hypertension.* 2012: 253–266.
7. *Thomas G. Pickering.* Isolated Diastolic Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2003: 359–361.
8. *Дзизинский А.А., Протасов К.В.* Изолированная систолическая артериальная гипертония: патогенез, диагностика, лечение. Иркутск: РИО ГИУВа; 2008: 6–9.
9. *O'Brien E.* Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Pressure Monitoring.* 2002; 7: 3–17.



10. Международный протокол ESH 2001. Артериальная гипертензия. 2006; 12 (3): 268–271.
11. Бартош Л.Ф., Дорогова И.Н. Артериальные гипертензии у беременных. Москва; Нижний Новгород: ДЕКОМ; 2007. 148.
12. Горяинова Е., Панков А., Платонов Е. Прикладные методы анализа статистических данных. М.: Высшая школа экономики (Государственный университет); 2012. 312.

## INFLUENCE OF NIGHT BLOOD PRESSURE ON FETAL, PREGNANCY AND CHILDBIRTH COMPLICATIONS

I.S. Bartosh, L.F. Bartosh, E.S. Panina, T.A. Zubkova

*Penza Institute for Further Training of Physicians – Affiliated Branch of «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Ministry of Health of the Russian Federation, Penza, Russia*

e-mail: i.s.bartosh@mail.ru

*Hypertensive disorders complicate approximately 5–7 % of pregnancies worldwide. Hypertension is one of the main causes of maternal and fetal morbidity and mortality, especially when high blood pressure leads to preeclampsia. The subtypes of arterial hypertension (AH) (elevated systolic blood pressure (SBP), elevated diastolic blood pressure (DBP), SBP and DBP simultaneously) were studied in the general population. However, little insight is available on the prognostic effects of different subtypes of isolated nocturnal hypertension during pregnancy.*

*The objective of the trial is to evaluate the prognostic values of different subtypes of isolated nocturnal hypertension in fetal, pregnancy and childbirth complications. Moreover, the task is to compare the nocturnal AH and normal blood pressure influence on complication development.*

*Materials and Methods. The trial enrolled 174 pregnant women: 44 women with isolated nocturnal hypertension and 130 women without high blood pressure. All women underwent 24-hour blood pressure monitoring.*

*Results. The authors revealed the link between isolated nocturnal hypertension and edema, proteinuria, threatened miscarriage, fetoplacental insufficiency, premature amniotic fluid leak, accelerated labor, premature birth, and intrauterine growth restriction.*

*Conclusion. The knowledge on frequency of complications in pregnant women with isolated nocturnal hypertension in comparison with pregnant women without hypertension, as well as on the role of nocturnal AH subtypes will help physicians to carry out preventive and therapeutic measures and, thus, reduce the development of severe complications.*

**Keywords:** *isolated nocturnal hypertension, hypertension subtypes, pregnancy, fetus, pregnancy and childbirth complications, diastolic blood pressure, systolic blood pressure.*

### References

1. Ellen W. Seely, Jeffrey Ecker. Chronic Hypertension in Pregnancy. *Circulation*. 2014; 129: 1254–1261.
2. Männistö T., Mendola P., Vääräsmäki M., Järvelin M.R., Hartikainen A.L., Pouta A. Elevated Blood Pressure in Pregnancy and Subsequent Chronic Disease Risk. *Circulation*. 2013; 127: 681–690.
3. Marshall D. Lindheimer, Sandra J. Taler, F. Gary Cunningham. Chronic Hypertension and Pregnancy. In: Taylor, Robert N. (Eds.). *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy Fourth Edition*. IL: Academic Press; 2009: 353–368.
4. Kenny L.C., Black M.A., Poston L., Taylor R., Myers J.E., Baker P.N., McCowan L.M., Simpson N.A., Dekker G.A., Roberts C.T., Rodems K., Noland B., Raymundo M., Walker J.J., North R.A. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: the Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014; 64 (3): 644–652.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2013; 122 (5): 1122–1131.
6. Geoffrey A. Head, Barry P. McGrath, Anastasia S. Mihailidou. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J. of Hypertension*. 2012: 253–266.

7. Thomas G. Pickering. Isolated Diastolic Hypertension. *The journal of clinical hypertension*. 2003: 359–361.
8. Dzizinskiy A.A., Protasov K.V. *Izolirovannaya sistolicheskaya arterial'naya gipertoniya: patogenez, diagnostika, lechenie* [Isolated systolic hypertension: Pathogenesis, diagnosis, and treatment]. Irkutsk: RIO GIUVa; 2008: 6–9 (in Russian).
9. O'Brien E. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Pressure Monitoring*. 2002; 7: 3–17.
10. Mezhdunarodnyy protokol ESH 2001. *Arterial'naya gipertenziya* [International Protocol ESH 2001. Hypertension]. 2006; 12 (3): 268 (in Russian).
11. Bartosh L.F., Dorogova I.N. *Arterial'nye gipertenzii u beremennykh* [Hypertension in pregnancy]. Moscow; Nizhniy Novgorod: DEKOM; 2007. 148 (in Russian).
12. Goryainova E., Pankov A., Platonov E. *Prikladnye metody analiza statisticheskikh dannykh* [Applied methods of statistics data analysis]. Moscow: Vysshaya shkola ekonomiki (Gosudarstvennyy universitet); 2012. 312 (in Russian).

УДК 618.177-089.888.11  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8741

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЕЙ ММП-1 и ТИМП-1 В ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСХОДАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Л.И. Трубникова, В.Д. Таджиева, О.А. Маринова, Т.В. Абакумова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: kafaig@mail.ru

*Цель исследования.* Определение клинической значимости исследования ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости (ФЖ) и роли системы ММП-1/ТИМП-1 в регуляции функции яичника. Результаты изучения ферментов ММП-1 и ТИМП-1, обладающих провоспалительным действием, вызывающих деградацию внеклеточного матрикса и ограничивающих расщепление коллагена, могут объяснить отсутствие эффекта восстановления роста, развития и овуляции фолликулов в технологиях ВРТ.

*Материалы и методы.* Исследована матриксная металлопротеиназа (ММП-1) и тканевой ингибитор (ТИМП-1) в ФЖ у 20 пациенток с различным генезом бесплодия, применивших в качестве лечения метод ВРТ. Для изучения системы ММП-1/ТИМП-1 использован количественный твердофазный иммуноферментный анализ типа «сэндвич». ФЖ забиралась при пункции фолликулов в программах ВРТ. Иммуноферментный анализ проводился на автоматическом планшетном фотометре Multiskan FC (USA, 2012).

*Результаты.* Концентрация ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ находится в определенной зависимости от генеза бесплодия у каждой конкретной пациентки. Показано, что у пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия повышается концентрация ММП-1. При яичниковой недостаточности низкие уровни эстрогенов и прогестерона сопровождаются снижением концентрации ММП-1 и повышением активности ТИМП-1. Подобные изменения уровней металлопротеиназ могут приводить к усилению процессов фибрирования и склерозирования ткани яичников, развитию атрезии фолликулов и увеличению риска развития яичниковой недостаточности.

**Ключевые слова:** яичник, бесплодие, внеклеточный матрикс, соединительная ткань, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы.

**Введение.** В последние годы уделяется заметное внимание эндопептидазам, поддерживающим состояние и функцию яичника. Матриксные металлопротеиназы (ММП) – это семейство внеклеточных цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. В настоящее время известно более 20 ММП, участвующих в механизмах ремоделирования ткани. Матриксная металлопротеиназа-1 (ММП-1) принимает участие в деградации коллагена при воспалительных заболеваниях [1–5].

Экспрессия ММП-1 обнаруживается в половых клетках всех стадий развития фолликулов. Специфическое маркирование выявляется и в ядре, и в цитоплазме ооцитов.

Иммунопозитивны и клетки гранулезной оболочки фолликулов разных стадий развития. Степень мечения гранулезных клеток прямо пропорциональна степени зрелости фолликулов: в примордиальном и начавшем рост первичном фолликуле гранулезные клетки слабо включают метку, в то время как наибольшее количество иммуногистохимических включений обнаруживается в клетках полостных вторичных и третичных фолликулов. Клетки theca interna маркируются умеренно, а локусы интерстициальных гормонопродуцирующих клеток и клетки покровного эпителия визуализируются четко. В сосудах определяется следовая реакция. Соединительнотканная строма яичника иммунонегативна. ММП-1 определяется в лютеиновых

клетках функционально активных желтых тел и не определяется в стромальных компонентах [1, 6].

ММП относятся к индуцируемым ферментам. На уровне транскрипции в роли активатора может выступать ряд факторов: стероидные и тиреоидные гормоны, цитокины, факторы роста, химические агенты, глюкоза крови и т.д. Также ММП могут активироваться низкой рН, гипертермией и ПОЛ [1, 3, 6, 7].

На посттрансляционном уровне регуляция активности ферментов осуществляется при взаимодействии с тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). ТИМП-1 присутствуют в ооцитах и гранулезных клетках фолликулов разных стадий развития. Фолликулы ранних стадий развития выявляют слабую экспрессию, наиболее ярко маркируются зрелые фолликулы, причем распределение ТИМП-1 выражено в фолликулярных эпителиальных клетках, *theca interna*, интерстициальных эндокриноцитах и покровном эпителии. Экспрессии ТИМП-1 в соединительнотканной строме не выявлено, в атретических телах экспрессия ТИМП-1 выражена слабо. Основные места экспрессии ТИМП-1 – это яичники и костная ткань. ТИМП-1 ингибирует развитие опухоли, метастазирование и ангиогенез [1, 2, 6].

ТИМП образуют высокоаффинные необратимые комплексы с ММП, тем самым нивелируя патологическое влияние ММП [1].

Следует отметить, что система ММП-1/ТИМП-1 играет ключевую роль в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса, связанного с развитием фолликула в неизменных яичниках. Качественные характеристики созревающего фолликула во многом зависят от уровня и соотношения компонентов ММП-1/ТИМП-1-системы [3–5].

В яичниках происходит постоянный рост фолликулов и желтых тел. Этот процесс требует непрерывной реорганизации в клеточном составе этих структур и реорганизации окружающего соединительнотканного матрикса при непосредственном участии системы ММП-1/ТИМП-1 [1, 5, 8].

Существует хрупкое равновесие между делением клеток, формированием внеклеточного вещества и его разрушением. Благодаря

этому в яичниках создаются оптимальные условия для быстрорастущих фолликулов и желтых тел, образования атретических тел. В результате ооциты и фолликулоциты созревающих фолликулов получают возможность расти и дифференцироваться. Перестройка коллагена также способствует клеточной миграции. Пролиферация фолликулярных клеток и клеток *theca interna* вокруг увеличивающихся в объеме фолликулов, вращение тека-клеток при формировании атретических тел, прогрессивное увеличение лютеоцитов, вращение периферических лютеоцитов в формирующиеся желтые тела происходят под контролем системы ММП-1/ТИМП-1 [8–11].

Нарушение деградации белков соединительной ткани может приводить к развитию патологических состояний, дисбаланс возникает под влиянием как наследственных факторов, так и неблагоприятных факторов в эмбриональном и постнатальном периодах, в периодах воздействия экзогенных факторов (неблагоприятная экологическая обстановка, стрессы, неполноценное питание и др.) [3, 5–7, 12, 13].

Учитывая биологическую роль ММП-1 и ТИМП-1, можно полагать, что дисбаланс в этой системе ведет к структурно-функциональным нарушениям экстрацеллюлярного матрикса, индуцируя его патологическое ремоделирование и фиброз. Согласно современным представлениям при фиброзе тканей уровень ММП снижается, а уровень ингибиторов возрастает. При разрушении коллагена, наоборот, содержание ММП увеличивается, а ингибиторов снижается. Надо полагать, что эти процессы имеют непосредственное отношение к функциональной активности яичников и формированию полноценных ооцитов [5, 7, 12, 14].

**Цель исследования.** Определение клинической значимости исследования ММП-1 и ТИМП-1 в фолликулярной жидкости и роли системы ММП-1/ТИМП-1 в регуляции функции яичника.

**Материалы и методы.** Исследованы матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ фолликулярной жидкости (ФЖ) у 20 женщин. Возраст пациенток колебался от 27 до 36 лет,

в среднем составил  $30,95 \pm 0,52$  года. В городе проживали 90 % пациенток, 55 % имели высшее образование, у 75 % женщин зарегистрирован первый брак.

Соматический анамнез был отягощен у 13 (65 %) женщин. Основную группу заболеваний составили вегетососудистая дистония (35 %), болезни эндокринной системы и обмена веществ (30 %). У 25 % женщин выявлены заболевания печени и желудочно-кишечного тракта, у 10 % – почек и мочевыделительной системы.

Возраст менархе в среднем составил  $13,35 \pm 0,30$  года. Нарушения менструальной функции отмечены у 60 % пациенток. Длительность бесплодия составила в среднем  $3,30 \pm 0,56$  года, причем у 45 % пациенток было диагностировано первичное бесплодие,

у 55 % – вторичное. Среди пациенток, страдающих вторичным бесплодием, у 9,5 % предыдущие беременности закончились родами, у остальных женщин (90,5 %) была патологическая беременность (эктопическая, неразвивающаяся, самопроизвольные выкидыши, медицинские аборты).

Следует отметить, что все пациентки в анамнезе имели один или несколько очагов хронического воспалительного процесса органов малого таза, неоднократно лечились. Кроме того, у 45 % женщин имелись сопутствующие эндокринные нарушения. В соответствии с этим были выделены две группы обследованных: 1-ю группу составили пациентки с трубно-перитонеальным генезом бесплодия (11 чел.), 2-ю группу – с трубно-эндокринным генезом бесплодия (9 чел.) (табл. 1).

Таблица 1

**Структура гинекологических заболеваний и эндокринных синдромов у пациенток программы ЭКО и ПЭ, абс. (%)**

<b>Гинекологические заболевания и эндокринные нарушения</b>	<b>1-я группа (n=11)</b>	<b>2-я группа (n=9)</b>
N70 Сальпингит и оофорит	7 (63,6)	6 (66,7)
N71 Воспалительные заболевания матки	4 (36,4)	5 (55,6)
N72 Воспалительные заболевания шейки матки	4 (36,4)	3 (33,3)
N73 Другие воспалительные заболевания женских половых органов (тазовый перитонит, гидросальпинкс)	3 (27,3)	-
N83 Кисты яичников	6 (54,6)	5 (55,6)
D25.9 Миома матки	-	1 (11,1)
N80 Эндометриоз	-	4 (44,4)
N85.0 Гиперплазия эндометрия	-	5 (55,6)
E22.1 Гиперпролактинемия	-	6 (66,7)
E28.2 СПКЯ, гирсутизм	-	4 (44,4)
A50–A64 ИППП	13 (118,2) (1,2 заболевания на одну пациентку)	12 (133,3) 1,3 заболевания на одну пациентку)
<b>ВСЕГО гинекологических заболеваний, исключая ИППП</b>	<b>24 (1,9 заболевания на одну пациентку)</b>	<b>39 (4,3 заболевания на одну пациентку)</b>

Обращает на себя внимание высокий индекс гинекологических заболеваний в каждой группе: почти каждая пациентка имела в анамнезе гинекологические заболевания нескольких локализаций одновременно. Почти с

равной частотой регистрировались воспалительные заболевания матки (45 %), придатков (65 %) и шейки матки (35 %). У 15 % пациенток с трубно-перитонеальным генезом бесплодия обнаруживался тазовый перитонит и

гидросальпинксы. Почти у каждой женщины в анамнезе была выявлена ИППП. У пациенток с эндокринными нарушениями чаще имело место поражение нескольких органов эндокринной системы, в среднем выявлялось 2 заболевания на каждую пациентку, их наличие существенно отягощало течение бесплодия. Эти пациентки в течение длительного времени проходили программы лечебно-реа-

билитационных мероприятий и гормональной коррекции по восстановлению репродуктивной функции.

У 70 % женщин с лечебно-диагностической целью были проведены оперативные вмешательства на органах малого таза, причем во многих случаях у одной и той же пациентки могло быть проведено несколько оперативных вмешательств (табл. 2).

Таблица 2

**Частота гинекологических операций, перенесенных пациентками, абс. (%)**

Вид оперативного вмешательства	1-я группа (n=11)	2-я группа (n=9)
Одно- и двухсторонняя тубэктомия по поводу гидросальпинкса, сактосальпинкса	3 (15)	1 (5)
Одно- и двухсторонняя тубэктомия по поводу ВМБ	6 (30)	2 (10)
Одно-двухсторонняя цистэктомия с резекцией яичника по поводу кист яичников, в т.ч. эндометриоидных	3 (15)	5 (25)
Стоматопластика маточных труб	9 (45)	3 (15)
Консервативная миомэктомия	-	1 (15)
Внутриматочная хирургия (удаление полипов эндометрия, гиперплазированного эндометрия)	2 (10)	8 (40)
<b>ВСЕГО</b>	<b>43 (2,2 на одну пациентку)</b>	

С целью коррекции гормональных нарушений назначались патогенетические препараты.

В результате проведения программы ЭКО и ПЭ беременность наступила у 25 % пациенток.

ФЖ у пациенток, страдающих бесплодием и применивших в качестве лечения программы ВРТ, получали при трансвагинальной пункции яичников, во время стимуляции фолликулогенеза. Полученный биологический материал подвергали заморозке и хранению при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Содержание ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ определяли методами количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Концентрацию ММП-1 устанавливали с помощью набора Matrix metalloproteinase-1 ELISA AbFrontier при диапазоне измерения 0,08–10 нг/мл. ТИМП-1 определяли с использованием наборов eBioscience (Bender MedSystems, USA) при диапазоне измерения 0,06–10 нг/мл. Иммуноферментный анализ проводили на автоматическом планшетном фотометре Multiskan FC.

Гормональное исследование осуществляли иммуноферментным методом на аппарате УНИПЛАН+матричный принтер (АИФР-01, 2005), иммунохроматографический анализ – на аппарате Cobas e 411 (2010).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. При сравнении средних величин применяли расчет t-критерия Стьюдента. При сравнении количественных признаков в попарно не связанных группах использовали U-критерий Манна–Уитни. При исследовании взаимосвязей статистически значимыми считали отличия при вероятности ошибки заключения  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Результаты определения содержания ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ у 20 пациенток с различным генезом бесплодия, применивших в качестве лечения методы ВРТ, представлены в табл. 3.

Таблица 3

## Уровни ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ, нг/мл

Показатель	ММП-1 (n=20)	ТИМП-1 (n=20)
Среднее	4,62±1,42	2436,3±92,2
Диапазон	1,02–24,24	1700–2975
Размах вариации	23,14	1275
Медиана (Me)	1,63	2500

Данные табл. 3 свидетельствуют, что уровень ММП-1 в ФЖ более чем в 500 раз ниже среднего показателя ТИМП-1. Характерен большой размах индивидуальных показателей ММП-1 – от 1,02 до 24,24 нг/мл, что указывает на зависимость концентрации ММП-1 от фак-

торов, характеризующих патогенез бесплодия.

При анализе содержания ММП-1 у женщин в зависимости от генеза бесплодия выявлено достоверное повышение ММП-1 у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (табл. 4).

Таблица 4

## Уровни ММП-1, ТИМП-1 в ФЖ в зависимости от генеза бесплодия, нг/мл

Показатель	1-я группа – трубно-перитонеальный генез (n=11)	2-я группа – трубно-эндокринный генез (n=9)	P
ММП-1	7,3±2,36 (1,26–24,24)	1,36±0,08 (1,02–1,76)	<0,05
ТИМП-1	2361,4±134,7 (1700–2975)	2527,8±132,0 (2000–2950)	>0,05

Наиболее высокие показатели ММП-1 выявлены у пациенток с явной клинической картиной воспалительных заболеваний гениталий. Так, самая высокая концентрация ММП-1 (24,24 нг/мл) установлена в ФЖ пациентки В., 29 лет, страдающей вторичным бесплодием в течение 6 лет и перенесшей хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит. При обследовании выявлен гидросальпинкс слева, спаечный процесс 2 ст. в придатках матки. Для восстановления фертильности были сделаны попытки внутриматочной инсеминации и 1 попытка ЭКО и ПЭ. Эффекта не получено.

Наиболее низкий уровень ММП-1 (1,26 нг/мл) установлен у пациентки С., 31 года, страдающей вторичным бесплодием в течение 2 лет после проведенного медицинского аборта. В последующем женщине были проведены 2 тубэктомии лапароскопическим доступом по поводу внематочных беремен-

ностей. Из инфекционных агентов выявлялись уреоплазма и микоплазма, пациентка лечилась до включения в программу ВРТ.

Наиболее низкий уровень ММП-1 (1,02 нг/мл) в группе с преимущественно эндокринным генезом бесплодия установлен у пациентки Р., 30 лет. В течение 6 лет она страдала вторичным бесплодием. В анамнезе – хронический двухсторонний сальпингоофорит, двухсторонняя тубэктомия по поводу внематочных беременностей; по поводу уреоплазмоза и хламидиоза получала лечение. Однако в последующие годы развилось нарушение менструального цикла, гиперпролактинемия (800 мМЕ/л) и дисфункция коры надпочечников с клиническими проявлениями гипсутизма и уровнем ДГЭА-С 4,2 Мкг/мл. После коррекции гормональных нарушений попытка ЭКО и ПЭ завершилась наступлением беременности.

Самый высокий уровень ММП-1 во 2-й группе (1,76 нг/мл) получен у пациентки Т., 33 лет, страдающей первичным бесплодием в течение 5 лет. В анамнезе – гиперплазия эндометрия, полип цервикального канала, проведено хирургическое и консервативное лечение.

Средняя величина уровня ММП-1 у женщин 25–30 лет составила  $7,2 \pm 2,60$  нг/мл, в возрасте 31–36 лет –  $3,51 \pm 1,71$  нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Существенных различий содержания ММП-1 в зависимости от длительности бесплодия также обнаружено не было (табл. 5).

Таблица 5

**Зависимость уровней ММП-1 и ТИМП-1 от длительности бесплодия, нг/мл**

Показатель	Длительность бесплодия		p
	1–3 года (n=13)	4 года и более (n=7)	
ММП-1	$2,73 \pm 0,73$	$8,12 \pm 3,81$	$>0,05$
ТИМП-1	$2480,8 \pm 101,6$	$2353,6 \pm 204,5$	$>0,05$

Размах индивидуальных показателей ТИМП-1 оказался небольшим, различия составили 1275 нг/мл (табл. 3). У женщин с трубно-эндокринным генезом бесплодия уровень ТИМП-1 превышал аналогичный показатель у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, однако различия не имели статистической значимости (табл. 4). Не получено существенных различий средних показателей ТИМП-1 у женщин 25–30 лет ( $2537,5 \pm 139,7$  нг/мл) и более старшего возраста ( $2335,0 \pm 125,7$  нг/мл), а также в зависимости от длительности бесплодия (табл. 5). В то же время при рассмотрении конкретных случаев прослеживается определенная связь уровней ТИМП-1 от тяжести и длительности бесплодия, а также от возраста.

Так, наиболее низкий показатель ТИМП-1 (1700 нг/мл) установлен у пациентки В., 30 лет, страдающей бесплодием в течение 2 лет. В анамнезе – эндометриодная киста, НГЭ, хронический эндометрит, эктопия шейки матки. Проведены две лапароскопические операции: тубэктомия по поводу внематочной беременности слева; удаление эндометриодной кисты, резекция яичника, коагуляция очагов эндометриоза. Попытка ЭКО и ПЭ закончилась неудачей.

Наиболее высокий уровень ТИМП-1 (2975 нг/мл) определялся у пациентки А., 35 лет, страдающей бесплодием в течение 10 лет. В анамнезе – 3 лапароскопические

операции: две тубэктомии по поводу внематочных беременностей и операция по поводу спаечного процесса в малом тазу. Проведена биопсия яичника, при гистологическом исследовании диагностированы склеротические изменения стромы яичника. Операция ЭКО и ПЭ не восстановила фертильность женщины.

По всей вероятности, ТИМП-1 играет определенную роль в изменении морфоструктуры яичника, вызывая стойкие необратимые изменения в строме, и влияет на процессы фолликулогенеза. При длительном бесплодии эти влияния ТИМП-1 усугубляются, что, видимо, уменьшает шансы на успех от проведения лечебных мероприятий и применения технологий ВРТ.

Учитывая наличие положительных и отрицательных исходов ВРТ в двух группах, проведен анализ уровня ММП-1 в ФЖ у женщин с различными исходами ВРТ (табл. 6). Эффективность ВРТ у обследованных женщин составила всего 25 %, причем положительные исходы были как в группе с трубно-перитонеальным (3 женщины), так и в группе с трубно-эндокринным генезом бесплодия (2 женщины). Как видно из табл. 6, содержание ТИМП-1 у женщин с различными исходами ВРТ не отличалось друг от друга и средней величины показателя. Индивидуальные величины ТИМП-1 связаны с глубоким влиянием на структуру яичника и процессы фолликулогенеза и зависят от других факторов.



Таблица 6

## Уровни ММП-1 и ТИМП-1 в ФЖ у пациенток с разными исходами ВРТ, нг/мл

Показатель	Средние показатели, М±m	Положительный исход ВРТ (n=5)	Отрицательный исход ВРТ (n=15)	P
ММП-1	4,62±1,42 (1,02–24,24)	1,39±0,13 (1,02–1,64)	5,70±1,84 (1,1–24,24)	<0,05
ТИМП-1	2436,30±92,17 (1700–2975)	2470,0±214,8 (2000–2950)	2450,0±108,8 (1700–2975)	>0,05

У пациенток с различным генезом бесплодия при положительных результатах программ ЭКО и ПЭ уровень ММП-1 в ФЖ составил  $1,39 \pm 0,13$  нг/мл, что в 3 раза ниже средних показателей в группе. При отрицательных результатах уровень ММП-1 достигал  $5,70 \pm 1,84$  нг/мл и был в 4 раза выше, чем при положительных исходах ВРТ. Содержание ММП-1, вероятно, отражает морфологические изменения в половой системе после воспалительных и эндокринных нарушений [1–4, 6, 8]. Надо полагать, что ММП-1 может рассматриваться в качестве маркера уровня деградации внеклеточного матрикса, состояния архитектоники ткани яичников, процесса фолликулогенеза, а показатели ММП-1 могут являться прогностическим фактором исхода ВРТ [1].

Безусловно, исследование ММП-1 следует проводить до выполнения ВРТ, пунктируя фолликулы в предыдущем цикле и оценивая прогноз планируемой технологии.

Средний возраст женщин, у которых наблюдался положительный исход программы ВРТ, составил  $30,00 \pm 0,96$  года, отрицательный исход –  $31,00 \pm 0,64$  года ( $p > 0,05$ ). Таким образом, возраст не оказывал влияния на результат ЭКО и ПЭ. Длительность бесплодия также существенно не отражалась на исходах ВРТ.

Известно, что экспрессия, содержание и активность металлопротеиназ регулируются половыми гормонами [1]. Эстрогены при нормальных значениях приводят к снижению уровня ММП-1, и наоборот, дефицит эстрогенов обуславливает увеличение активности ММП-1. На уровень ТИМП-1 эстрогены оказывают незначительное влияние.

Прогестерон в любых концентрациях влияет на уровни ММП-1 и ТИМП-1. При нормальных концентрациях прогестерона активность ММП-1 снижается. Однако значи-

тельное повышение содержания прогестерона увеличивает активность ТИМП-1, что ведет к накоплению внеклеточного матрикса и развитию склеротических и фиброзных изменений, способствующих атрезии фолликула.

17-ОН-прогестерон и пролактин в высоких концентрациях также оказывают неблагоприятное влияние на активацию ММП-1 и ТИМП-1, нарушая метаболизм коллагена и способствуя атрезии фолликулов [1].

Нами сделана попытка анализа уровней ММП-1 и ТИМП-1 у женщин в зависимости от исходного гормонального фона и результата ВРТ. Содержание гормонов в ФЖ не определялось, поскольку было нецелесообразным после стимуляции. Данные гормональных показателей исследовались на 7-й день предыдущего менструального цикла до программы ВРТ, отражали гормональный статус женщины и использовались для заключения о патогенезе бесплодия.

Проведенный анализ гормонального фона не позволил выявить закономерного влияния содержания гормонов на исходы ВРТ, за исключением уровня прогестерона, который был достоверно выше у женщин с положительными исходами ВРТ ( $58,6 \pm 8,0$  нг/мл) по сравнению с отрицательными ( $42,4 \pm 4,8$  нг/мл).

**Заключение.** Впервые проведенное изучение металлопротеиназ в ФЖ после стимуляции фолликулогенеза показало присутствие их в ФЖ всех пациенток, причем в достаточно широком диапазоне индивидуальных показателей. В количественном отношении уровень ММП-1 оказался в 500 раз ниже, чем уровень ТИМП-1 ( $p > 0,05$ ). Существенные различия в содержании ММП-1 были выявлены в группах с разным генезом бесплодия. Четко прослеживалось неблагоприятное влияние длительных воспалительных заболе-

ваний, при которых и индивидуальные показатели, и их средняя величина оказывались существенно выше, чем при эндокринном генезе бесплодия. Метаболические процессы под влиянием металлопротеиназ достаточно сложны и индивидуальны по своему действию. Известно, что ТИМП-1 в значительной степени нивелирует неблагоприятное действие ММП-1 на клеточные процессы в яичниках. При длительных патологических процессах с участием ТИМП-1 происходит склерозирование стромы яичников, нарушение фолликулогенеза, что оказывает влияние на исход лечения бесплодия. Данное предположение было подтверждено результатами определения уровня металлопротеиназ при различных исходах ВРТ. Установлено, что содержание ММП-1 зависит от активности воспалительного процесса: чем сильнее воспалительный процесс в яичниках, тем выше уровень ММП-1 и тем существеннее изменены процессы метаболизма коллагена [1–3]. И наоборот, чем ниже уровень ММП-1 в ФЖ, тем благоприятней исходы ВРТ. При этом уровень ТИМП-1 в ФЖ слабо зависит от степени тяжести воспалительного процесса.

Таким образом, полученные клинические и лабораторные данные позволили получить указание на биологическую роль системы ММП-1/ТИМП-1 в развитии бесплодия. По-

нимание ключевых звеньев патогенеза пролиферативных заболеваний способствует формированию базовых критериев для создания схем лечения, оказывающих целенаправленное воздействие на патологически измененные клетки-мишени, являющееся одним из ключевых моментов в подготовке к проведению ВРТ.

В клинической практике это достигается путем использования терапии, направленной на коррекцию процессов образования коллагена. В качестве такой метаболической терапии рекомендовано использование гормональных препаратов, содержащих эстрогены, прогестерон в адекватных дозах, а также назначение витаминов D, С, В (оротовая кислота), препаратов магния. Проведение противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии способствует нивелированию неблагоприятных влияний развития патологического склерозирования при высоких концентрациях металлопротеиназ.

Надо полагать, что исследование металлопротеиназ в процессе обследования и подготовки к ВРТ является желательным, поскольку их уровень может служить прогностическим критерием исхода ВРТ или выбора срока применения этих технологий после достижения нормальных значений концентрации металлопротеиназ.

## Литература

1. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеазы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). Медицина и образование Сибири. 2010; 5: 7. URL: <http://elibrary.ru/download/31536996.pdf> (дата обращения: 30.04.2013). DOI: 10.1189/jlb.0607338.
2. Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н., Шабалина Ю.В., Еришова Е.Г., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Матриксные металлопротеазы и ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 5 (87), 2: 146–149.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Терешкина И.В., Лактионов К.П. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников. Молекулярная медицина. 2013; 6: 11–20.
4. Baker A.B. Metalloproteinase inhibitors biological actions and therapeutic opportunities. J. Cell. Science. 2002; 115: 3719–3727.
5. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function and biochemistry. Circulation Res. 2003; 2: 827–839.
6. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 1: 113–125.
7. Zhou H.Y., Wong A.S. Activation of p70S6 K induces expression of matrix metalloproteinase 9 associated with hepatocyte growth factor-mediated invasion in human ovarian cancer cells. Endocrinology. 2006; 147 (5): 2557–2566.

8. Jokima V.A. Altered expression of genes involved in the production and degradation of endometrial extracellular matrix in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Human reproduction*. 2002; 12: 1111–1116.
9. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Клинические перспективы. Лабораторная служба. 2013; 1: 25–38.
10. Юлдашева Д.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при развитии гиперплазии эндометрия. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1 (4): 845–847.
11. Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Биомедицинская химия*. 2009; 55 (2): 155–168.
12. Тепляков А.Т., Адриянова А.В., Пушикова Е.Ю., Сулова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 29 (2): 28–34.
13. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases effectors of development and normal physiology. *Genes* Fadeeva N. And. Yelchaninova S. A & Development. 2000; 14: 219–226.
14. Natoli A.K. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005; 46: 1129–1134.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MMP-1 AND TIMP-1 LEVELS IN FOLLICULAR FLUID AT VARIOUS OUTCOMES OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

L.I. Trubnikova, V.D. Tadzhieva, O.A. Marinova, T.V. Abakumova

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: kafaig@mail.ru

*Objective.* The purpose of the paper is to determine the clinical significance of MMP-1 and TIMP-1 in follicular fluid (FF) and the role of MMP-1/TIMP-1 system in ovarian regulating function. Analysis of MMP-1 and TIMP-1 enzymes, which have a pro-inflammatory effect, cause degradation of the extracellular matrix and limit collagen breakdown, can explain the lack of follicle growth, development and ovulation in assisted reproductive technology (ART).

*Materials and Methods.* The authors examined matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor (TIMP-1) in FF in 20 patients with various infertility origins who underwent fertility treatment (ART). To analyze MMP-1/TIMP-1 system, a quantitative solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay of a "sandwich" type was used. FF was taken with follicle puncture in ART programs. An automatic photometer Multiskan FC (USA, 2012) was used for immunoenzymatic analysis.

*Results.* MMP-1 and TIMP-1 concentration in FF depends on the infertility origin of each particular patient. MMP-1 concentration was shown to increase in patients with tubal peritoneal infertility. In ovarian insufficiency, low levels of estrogens and progesterone were accompanied by a decrease in MMP-1 concentration and an increase in TIMP-1 activity. Such changes in metalloproteinase levels can lead to increased processes of ovarian tissue fibrosis and sclerosis, development of follicular atresia and increased risk of ovarian failure.

**Keywords:** ovary, infertility, extracellular matrix, connective tissue, matrix metalloproteinase (MMP-1), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP-1).

### References

1. Poteryaeva O.N. Matriksnye metalloproteazy: stroenie, regulyatsiya, rol' v razvitiy patologicheskikh sostoyaniy (obzor literatury) [Matrix metalloprotease: Structure, regulation, and role in the development of pathological conditions. (Literature review)]. *Meditsina i obrazovanie Sibiri*. 2010; 5: 7. Available at: <http://elibrary.ru/download/31536996.pdf> (accessed: 30.04.2013). DOI: 10.1189/jlb (in Russian).

2. Korenovskiy Yu.V., Sinel'nikova L.M., Fil'chakova O.N., Shabalina Yu.V., Ershova E.G., Fadeeva N.I., El'chaninova S.A. Matriksnyye metalloproteazy i ingibitory matriksnykh metalloproteinaz pri beremennosti i rodakh [Matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase inhibitors in pregnancy and childbirth]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 5 (87), 2: 146–149 (in Russian).
3. Gershteyn E.S., Kushlinskiy D.N., Adamyan L.V., Tereshkina I.V., Laktionov K.P. Matriksnyye metalloproteiny i ikh tkanevye ingibitory v klinicheskom techenii i prognoze raka yaichnikov [Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the clinical course and prognosis of ovarian cancer]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 6: 11–20 (in Russian).
4. Baker A.B. Metalloproteinase inhibitors biological actions and therapeutic opportunities. *J. Cell Science*. 2002; 115: 3719–3727.
5. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function and biochemistry. *Circulation Res*. 2003; 2: 827–839.
6. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matriksnyye metalloproteiny i ingibitory: klassifikatsiya, mekhanizm deystviya [Matrix metalloproteinases and inhibitors: Classification, activity mechanism]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; 1: 113–125 (in Russian).
7. Zhou H.Y., Wong A.S. Activation of p70S6 K induces expression of matrix metalloproteinase 9 associated with hepatocyte growth factor-mediated invasion in human ovarian cancer cells. *Endocrinology*. 2006; 147 (5): 2557–2566.
8. Jokimaa V.A. Altered expression of genes involved in the production and of endometrial extracellular matrix degradation in patients with unexplained infertility and recurrent miscarriages. *Human reproduction*. 2002; 12: 1111–1116.
9. Kushlinskiy N.E., Gershteyn E.S. Issledovanie matriksnykh metalloproteinaz i ikh tkanevykh ingibitirov v opukholyakh i perifericheskoy krovi onkologicheskikh bol'nykh [Study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in tumors and peripheral blood of cancer patients]. *Klinicheskie perspektivy. Laboratornaya sluzhba*. 2013; 1: 25–38 (in Russian).
10. Yuldasheva D.Yu. Rol' matriksnykh metalloproteinaz i ikh ingibitirov pri razvitiy giperplazii endometriya [Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in endometrial hyperplasia development]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 1 (4): 845–847 (in Russian).
11. Gasanov A.G., Bershova T.V. Rol' izmeneniy vnekletochnogo matriksa pri vozniknovenii serdechno-sudistykh zabolevaniy [Role of extracellular matrix changes in cardiovascular diseases]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2009; 55 (2): 155–168 (in Russian).
12. Teplyakov A.T., Adriyanova A.V., Pushnikova E.Yu., Suslova T.E., Nikonova E.S., Konakov S.N., Rodionova O.A., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V. Tkanevoy ingibitor matriksnykh metalloproteinaz-1 (TIMP-1) kak nezavisimyy marker ishemicheskogo remodelirovaniya miokarda pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) as an independent marker of ischemic myocardial remodeling in chronic heart failure]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 29 (2): 28–34 (in Russian).
13. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases effectors of development and normal physiology. *Genes & Development*. 2000; 14: 219–226.
14. Natoli A.K. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005; 46: 1129–1134.

УДК 618.3-008.64

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8742

## ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ - ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ

Р.Н. Степанова, А.С. Косова

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», г. Орел, Россия

e-mail: rimmans2006@gmail.com

*В последние годы широко обсуждается вопрос о причастности аутоиммунной патологии к потере плода и другим осложнениям беременности. «Обвиняемым» в этом признают аутоантитело к антигенным детерминантам фосфолипидов клеточных мембран – волчаночный антикоагулянт (ВА).*

*Цель исследований – идентификация у беременных женщин биомаркера аутоиммунных нарушений ВА, определение его значения в прогнозировании плохих исходов беременности, оценка профилактической эффективности антиагрегантных доз ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола, назначенных ВА-положительным беременным.*

*Материалы и методы. В группу повышенного риска неблагоприятного исхода беременности вошли 125 женщин, госпитализированных с угрожающим выкидышем. В акушерском анамнезе пациенток отмечено от 2 до 8 ранних аборт, а также преэклампсия (ПЭ). Всех женщин тестировали по клинической классификации системной красной волчанки Американской ревматологической ассоциации. Присутствие ВА в венозной крови пациенток определяли тестом коагуляции разведенным тканевым тромбопластином (РТТ). ВА-положительные женщины принимали 125 мг/день ацетилсалициловой кислоты и 150 мг/день дипиридамола.*

*Результаты. По тесту РТТ ВА-позитивными оказались 62 (49,6 %) пациентки. В 8 (7,8 %) случаях развилась тяжелая ПЭ, в 6 – у ВА-позитивных женщин. Профилактические назначения соблюдали 24 ВА-положительные женщины. Настоящая беременность у них завершилась срочными родами, у 3 (12,6 %) их новорожденных диагностирована гипотрофия I ст. У нежившихся женщин 16,7 % беременностей закончились самопроизвольным выкидышем; из 20 живорожденных детей 25 % умерли в раннем неонатальном периоде, 40 % детей родились с гипотрофией ( $p=0,0259$ ); уровень перинатальных потерь – 35 %.*

*Заключение. Тестированием женщин с привычной потерей плода коагуляционной пробой РТТ ВА обнаруживается с частотой 49,6 %. ВА-позитивные женщины в прошлом потеряли 68,5 % беременностей. ВА у беременной с ПЭ в анамнезе является статистически и клинически значимым фактором высокого риска развития ПЭ, относительный риск – 4,5.*

**Ключевые слова:** волчаночный антикоагулянт, коагуляционные пробы, привычный выкидыш, преэклампсия, исходы беременности.

**Введение.** В настоящее время некоторые исследователи утверждают, что такие осложнения беременности, как привычный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка плаценты, ДВС- и HELLP-синдромы, тромбозы, в т.ч. ТЭЛА, задержка внутриутробного развития (ЗВР), мертворождаемость, нередко ассоциируются с аутоиммунными абберациями материнского иммунитета вследствие утраты иммунной системой фундаментального свойства – толерантности к аутоантигенам, в частности к апопротеину фосфолипидов, которые суть универсальные компоненты клеточных

мембран и митохондрий: цитолеммы тромбоцитов, эндотелиоцитов, клеток нервной ткани. Утрата толерантности ведет к развитию аутоиммунных заболеваний, в частности системной красной волчанки (СКВ) [1–4].

После изучения спектра аутоантител у 1000 больных волчанкой W.R. Hughes в 1984 г. установил, что в крови некоторых больных присутствуют аутоантитела против собственных фосфолипидных антигенов (АФЛА), широко представленных в природе, особенно на мембране эндотелиоцитов, тромбоцитов, мозговой ткани. Антифосфолипид волчаночный антикоагулянт (ВА) причастен к тром-

бообразованию в церебральных сосудах, к эклампсии, HELLP-синдрому, хорее [5].

**Цель исследования.** Идентификация циркулирующего в крови беременных женщин биомаркера аутоиммунных нарушений ВА, определение его значения в прогнозировании плохих исходов беременности, оценка профилактической эффективности антиагрегантных доз ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола, назначенных ВА-положительным беременным для оптимизации исхода беременности.

**Материалы и методы.** У 125 пациенток изучили репродуктивный анамнез, частоту экстра- и гинекологической патологии, осложнения и исходы текущей беременности. Женщин тестировали по клинической классификации СКВ Американской ревматологической ассоциации, версия 1997 г. [6]. У всех отсутствовали какие-либо проявления аутоиммунной патологии. Для детекции ВА у пациенток венепункцией забирали венозную кровь и готовили её для теста с разведенным в 1000 раз тканевым тромбопластином (РТТ) по G. Tate [7]. Носительницам ВА в 8–10 и 18–20 нед. (курс 3 нед.) назначали ацетилсалициловую кислоту (АСК) по 125 мг/день и дипиридамола по 150 мг/день в надежде снизить частоту плохих исходов беременности.

Для статистического анализа полученных результатов использовали программы MedCalc для Windows XP/Vista/7, version 12.7.0.0 (MedCalc Software bvba, Mariakerke, Belgium). Оценку достоверности различий проводили на основании критерия  $\chi^2$ , критериев Стьюдента, Манна–Уитни, Мак-Нимара. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** ВА-позитивными оказались 62 (49,6 %) женщины.

При сравнении частоты экстрагенитальной патологии и гинекологических заболеваний у ВА-негативных и ВА-позитивных беременных пациенток отмечены примерно одинаковые уровни здоровья, за исключением существенного различия в частоте циклических нарушений менструальной функции: 58 % у ВА-положительных пациенток против 23,8 % у ВА-негативных ( $p < 0,05$ ).

В прошлом ВА-положительные женщины имели 274 беременности, в т.ч. одну внематочную и 24 искусственных аборта, которые при статистическом анализе в расчет не принимались. Всего 19 % этих беременностей завершились своевременными родами, 12,5 % – преждевременными, 68,5 % – самопроизвольным выкидышем, в т.ч. несостоявшихся выкидышей было 22 (9 %).

Исходы настоящей беременности сравнили у носительниц ВА – 24 лечившихся пациенток (1-я (основная) группа) и 38 женщин, не выполнивших полностью наши профилактические рекомендации (2-я (сравнительная) группа). Исходы беременности были известны у всех женщин 1-й группы и у 24 пациенток 2-й группы. У 66,7 % женщин сравнительной группы беременность осложнилась кровотечением, хореей, ПЭ, тогда как лишь у двух пациенток 1-й группы отмечена ПЭ средней степени тяжести. У всех женщин основной группы настоящая беременность завершилась срочными родами, у 3 (12,6 %) их новорожденных диагностирована гипотрофия I ст., все дети выписаны домой.

Во 2-й группе 16,7 % беременностей закончились самопроизвольными выкидышами, половина из которых – несостоявшиеся аборты. Двое новорожденных погибли антенатально (анэнцефалия). Из 20 живорожденных детей 5 (25 %) умерли в раннем неонатальном периоде. 8 (40 %) детей при рождении имели малую массу тела, не соответствующую гестационному возрасту, что существенно отличалось от аналогичного показателя 1-й группы ( $p = 0,0259$ ). Уровень перинатальных потерь в группе сравнения составил 35 %.

Таким образом, при тестировании женщин, страдающих привычной потерей плода, коагуляционной пробой РТТ ВА обнаруживается с частотой 49,6 %. ВА-позитивные женщины в прошлом потеряли 68,5 % желанных беременностей, 14 % плодов погибли антенатально. Достоверно чаще ВА-позитивные женщины страдали циклическими нарушениями менструальной функции. Наличие ВА у беременной с ПЭ в анамнезе является также статистически и клинически значимым фактором риска развития ПЭ (относительный риск – 4,5). Применение профилактических

мероприятий при ведении настоящей беременности способствовало успешным перинатальным исходам: у всех 24 женщин, полностью выполнивших наши рекомендации, родились живые доношенные дети, тогда как у нелечившихся ВА-положительных женщин срочными родами завершились 45,8 % беременностей; в раннем неонатальном периоде умерла четверть новорожденных детей; перинатально погибли 35 % плодов и новорожденных; 16,7 % беременностей закончились самопроизвольным выкидышем. Существенно ниже в группе лечившихся был уровень рождения детей с ЗВР – 12,5 % против 40 % у нелечившихся ( $p < 0,0259$ ).

**Обсуждение.** Предложены теории, объясняющие развитие эклампсии, HELLP-синдрома аутоиммунными аберрациями, которые имеют место при аутоиммунных заболеваниях, особенно при СКВ [6]. Репродуктивные потери у пораженных СКВ матерей, особенно при клинически активной волчанке, могут достигать 45 % [8]. Тем не менее некоторые пациентки даже при клинически активной СКВ донашивают беременность до своевременных родов и рожают живых здоровых детей [9]. Подобную дискорреляцию между клинически тяжелым течением волчанки и благополучным исходом беременности в настоящее время принято объяснять отсутствием в крови больной СКВ матери антифосфолипидных антител (АФЛА) [10–12].

После изучения спектра аутоантител у 1000 больных СКВ и люпусоподобными заболеваниями W.R.V. Hughes установил, что в крови некоторых пациентов присутствуют аутоантитела против фосфолипидных антигенов [5]. Широкое распространение в тканях фосфолипидов определяет системный характер клинических проявлений при синдроме, названном впоследствии синдромом Хьюза, или антифосфолипидным синдромом (АФС) [13].

В 1953 г. C.L. Conley и C. Hartman идентифицировали ВА в крови больных волчанкой людей; в 1972 г. D.G. Feinstein и S.I. Rapaport интродуцировали термин «волчаночный антикоагулянт», считая его приобретенным неспецифическим ингибитором коагуляции [14].

У некоторых беременных по неизвестной причине продуцируются АФЛА к антиген-

ным детерминантам фосфолипидов мембран эндотелиоцитов, тромбоцитов, мозговой ткани, они способствуют тромбообразованию (тромбофилия) и нарушению маточно-плацентарно-фетального кровотока, инфарктам плаценты и плацентарной недостаточности, ЗВР, привычным выкидышам, ПЭ. Причиной процесса тромбообразования считается взаимодействие АФЛА с фосфолипидами мембран тромбоцитов, эндотелия и фосфолипид-связанными белками плазмы крови [15, 16].

ВА является аутоантителом к антигенным детерминантам фосфолипидов мембран тромбоцитов и клеток эндотелия. Эффект ВА состоит в ингибировании фосфолипида в коагуляционном каскаде на стадии конверсии протромбина в тромбин и способствует тромбообразованию в сосудах децидуальной оболочки и плаценты. Следствием последнего являются неблагоприятные исходы беременности, такие как привычный выкидыш, HELLP-синдром, ПЭ [17].

Частота распространения ВА в генеральной популяции беременных невысока, тогда как в группе высокого риска привычного аборта ВА определяется у 9–25–42 % беременных женщин; последний показатель (42 %) касается пациенток, госпитализированных с клинической симптоматикой угрожающего привычного выкидыша [18, 19]. Полученная в нашем исследовании частота распространения ВА в группе высокого риска неблагоприятных исходов беременности согласуется с данными цитированных авторов.

У беременных с циркулирующим ВА поражаются ткани плодного яйца, в плаценте обнаруживаются множественные инфаркты (более 10 % плацентарной ткани), которые свидетельствуют о нарушениях маточно-плацентарной циркуляции и гипоперфузии плаценты [20]. Считается возможным диаплацентарный пассаж ВА к плоду, у которого возникает фатальное тромбозирование сосудов [21].

В некоторых исследованиях показано, что циркулирующий ВА у беременных женщин из группы высокого риска является весьма точным предиктором плохих материнских и перинатальных исходов, в т.ч. существенно повышает риск развития ПЭ. Так,

среди 43 беременных с рано (<34 нед.) манифестировавшей ПЭ у 16 % выявлены АФЛА. У одной из них ПЭ предшествовала клиника множественных церебральных инфарктов [15, 22, 23].

Ученые связывают нефропатию, ПЭ, эклампсию с эффектами ВА. При ПЭ происходит значительное понижение продукции простациклина материнским и фетальным сосудистым эндотелием и трехкратное повышение синтеза тромбосана. Подобный дисбаланс вазоактивных простаноидов приводит к вазоконстрикции, являющейся патогенетическим звеном ПЭ. Недавно было установлено, что за плохие материнские и плодовые исходы, такие как тромбоэмболизм, потеря беременности, ПЭ, ответственны высокие титры АФЛА [24].

АФЛА способны ингибировать освобождение простациклина – мощного вазодилатора и ингибитора агрегации пластинок. В контрасте с этим действием тромбоциты продуцируют ТхА<sub>2</sub>, являющийся вазоконстриктором и агрегатом тромбоцитов [14, 25].

Продуцирование и освобождение простациклина в тканях организма препятствует тромбообразованию, тогда как снижение его генерации вызывает децидуальную васкулопатию, плацентарные инфаркты, генерализацию тромбоэмболии и окклюзию сосудов у некоторых пациенток с циркулирующим ВА. Ученые полагают, что антифосфолипидный эффект ВА приводит к дисбалансу простациклин-тромбосанового равновесия в сторону доминирования генерации тромбосана А<sub>2</sub> [20]. Кроме того, показано, что при фетальной смерти в позднюю беременность, при ПЭ и АФС имеет место дефицит простациклина, что позволяет предположить существование общего патологического механизма привычного иммунного выкидыша, антенатальной гибели плода, ВЗР и ПЭ [26].

В подобных патологических ситуациях АФЛА-позитивным женщинам для улучшения материнских и перинатальных исходов необходимо прописывать лекарства, стимулирующие генерацию эндогенного простациклина. Антиагрегантные дозы (60–100 мг/день) АСК и дипиридамол 150 мг/день, назначаемые при высоком риске эклампсии как превентивное средство, эффективно предупреждают плохие материнские и перинатальные исходы, тесно связанные с этим осложнением гестации [27, 28], что подтверждается и результатами нашего исследования. Низкие дозы аспирина не оказывают вредного воздействия на мать, плод и новорожденного, а масса тела плода при рождении и окружность его головки увеличиваются [14].

**Заключение.** При тестировании женщин, страдающих привычной потерей плода, коагуляционной пробой РТТ ВА обнаруживается с частотой 49,6 %. ВА-позитивные женщины в прошлом потеряли 68,5 % желанных беременностей, 14 % плодов погибли антенатально. Достоверно чаще ВА-позитивные женщины страдали циклическими нарушениями менструальной функции. Наличие ВА у беременной с ПЭ в анамнезе является также статистически и клинически значимым фактором риска развития ПЭ. Необходимо отметить, что определение ВА коагуляционными тестами у беременных вообще и у женщин с высоким риском неблагоприятных исходов беременности легко выполнимо в обычной лаборатории родильного дома. Циркуляция ВА ассоциируется с плохими материнскими и фетальными исходами, в т.ч. носительницы ВА достоверно чаще поражаются ПЭ. Профилактическое назначение антиагрегантной дозы ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола способствует доношиванию беременности, рождению живых здоровых детей, в 2 раза снижает частоту развития ПЭ (8,3 vs 16,7 %).

### Литература

1. Dudley D.J., Branch W. Antiphospholipid syndrome: A model for autoimmune pregnancy loss. *Infert. Reprod. Med. Clin. North Am.* 1991; 2: 149–155.
2. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 645–656.



3. *Lockshin M., Kim M., Laskin C.A., Guerra M.* Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumat.* 2012; 64 (7): 2311–2318.
4. *Khamashta M.A.* Antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Brit. Med. J.* 1997; 314: 244.
5. *Hughes G.R.V.* Autoantibodies in lupus and its variants: experience of 1000 patients. *Brit. Med. J.* 1984; 289: 339–342.
6. *Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L.* (eds). *Williams Obstetrics.* 22-nd. N.I. – Toronto, McGraw-Hill; 2005.
7. *Tate G., Scott J.* Detection of lupus anticoagulant in stored serum. *Lancet.* 1984; 2: 587.
8. *Zwahr C., Räte K., Brietzke W.* Letaler Ausgang bei lupus erythematosus viscerale und Gravidität. *Zbl. Gynäkol.* 1983; 105: 300–307.
9. *Qamar T., Levy R.A., Samaritano L.* Characteristics of high-titer Ig G antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus patients with and without fetal death. *Arthritis Rheumat.* 1990; 33: 501–504.
10. *Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M., Laskin C.A., Petri M.* Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163 (3): 153–163.
11. *Blomjous B., Abheiden C., Kroese S., van Laar J.* Pregnancy meets rheumatic patients. OP0310 Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus, a multicenter cohort-study. *Obstet. Gynecol. Suppl. 2: Ann. European Congress of Rheumatology.* 2017; 76: 14–17.
12. *Mankee A., Petri M., Magder L.* Lupus anticoagulant, disease activity and low complement in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus.* 2017; 2 (1): 1–5.
13. *Galli M., Reber G., de Moerloose P., de Groot P.G.* Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 399–401.
14. *Степанова П.* Беременность и аутоиммунная патология. Lap Lambert. Saarbrücken; 2013. 147.
15. *Branch D.W., Khamashta M.A.* Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 1333–1344.
16. *Derksen R.* Systemic Lupus Erythematosus and the Antiphospholipid Syndrome. *Ann. Rheumat. Dis. Suppl. 2.* 2017; 73: SP0087.
17. *Miyaskis S., Lockshin M.D., Atsumi T.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (2): 295–306.
18. *Lockwood C.J., Romero R., Feinberg R.F.* The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in general obstetric population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 369–373.
19. *Pattison N.S., Chamley L.W., Birdsall M.* Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 1008–1012.
20. *Woif de F., Carreras L.O., Moerman P.* Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accident, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am. J. Gynecol.* 1982; 142: 829–834.
21. *Sheridan-Pereira M., Porreco R.P., Hays T.* Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71: 1016–1017.
22. *Косова А.С., Степанова П.Н.* Современные подходы к прогнозированию и профилактике преэклампсии. Орел; 2016. 101.
23. *Foska A.F., Valenti O., Hysteni E., Giorgio E.* Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J. Prenat. Med.* 2011; 5 (2): 41–53.
24. *Simchen M.J., Dulitzki M., Rofe G.* High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (12): 1428–1433.
25. *Branch D.W., Scott J.R., Kochenour N.K.* Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N. England J. Med.* 1985; 313: 1322–1326.
26. *Gregorini G., Setti G., Remuzzi G.* Recurrent abortion with lupus anticoagulant: a common final pathway for two different diseases? *Brit. J. Obstet Gynecol.* 1986; 93: 194–196.
27. *Beaufils M., Dousimini R., Usan S.* Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1985; 1: 840–842.
28. *Sibai B.M., Caraties S.N., Trom E.* Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, multiparous pregnant women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1213–1318.

## LUPUS ANTICOAGULANT AS A PREDICTOR OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

R.N. Stepanova, A.S. Kosova

Oryol State University named after I.S. Turgenev, Oryol, Russia

e-mail: rimmans2006@gmail.com

In recent years, the influence of autoimmune pathology on fetal loss and other pregnancy complications has been widely discussed. Lupus anticoagulant (LA), an immunoglobulin that binds to phospholipids and proteins associated with the cell membrane is said to be responsible for such complications.

The purpose of the study was to identify LA autoimmune disorders in pregnant women, to determine its influence in predicting adverse pregnancy outcomes, to evaluate the prophylactic efficacy of acetylsalicylic acid and dipyridamole antiplatelet doses, which had been prescribed for LA-positive pregnant women.

**Material and Methods.** The high risk group included 125 women with adverse pregnancy outcome hospitalized with a threatened miscarriage. Preeclampsia, as well as 2–8 early abortions, was peculiar to obstetric history of such patients. All women were tested according to clinical classification of systemic lupus erythematosus (American College of Rheumatology). LA in the venous blood of patients was determined by a coagulation test with diluted tissue thromboplastin (DTT). LA-positive women took acetylsalicylic acid (125 mg/day) and dipyridamole (150 mg/day).

**Results.** According to DTT test, 62 (49.6 %) patients were LA-positive. In 8 (7.8 %) cases severe preeclampsia developed in pregnant women, in 6 cases it was found in LA-positive women. Preventive medication was accepted by 24 LA-positive women. Their pregnancies ended in term births, 3 newborns (12.6 %) demonstrated hypotrophy, stage 1. In untreated women, 16.7 % of pregnancies ended in spontaneous miscarriages; among 20 live-birth infants 25 % died in the early neonatal period; 40 % of babies were born with hypotrophy ( $p=0.0259$ ); the level of perinatal losses was 35 %.

**Conclusion.** LA was detected in 49.6 % of women with repeated pregnancy loss were tested using coagulation probe DTT. LA-positive women had 68.5 % miscarriages in the past. LA in pregnant preeclamptic women is a statistically and clinically significant high risk factor, which can lead to further preeclampsia development, relative risk is 4.5.

**Keywords:** lupus anticoagulant, coagulation tests, repeated miscarriage, preeclampsia, pregnancy outcomes.

### Referens

1. Dudley D.J., Branch W. Antiphospholipid syndrome: A model for autoimmune pregnancy loss. *Infert Reprod. Med. Clin. North Am.* 1991; 2: 149–155.
2. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 645–656.
3. Lockshin M., Kim M., Laskin C.A., Guerra M. Prediction of adipose inhibitory antibodies, antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheumat.* 2012; 64 (7): 2311–2318.
4. Khamashta M.A. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Brit. Med. J.* 1997; 314: 244.
5. Hughes G.R.V. Autoantibodies in lupus and its variants: experience of 1000 patients. *Brit. Med. J.* 1984; 289: 339–342.
6. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., eds. *Williams Obstetrics*, 22-nd. N. I. – Toronto, McGraw-Hill, 2005.
7. Tate G., Scott J. Detection of lupus anticoagulant in stored serum. *Lancet.* 1984; 2: 587.
8. Zwahr C., Räte K., Brietzke W. Letaler Ausgang bei lupus erythematosus viscerale und Gravidität. *Zbl. Gynäkol.* 1983; 105: 300–307.
9. Qamar T., Levy R.A., Samaritano L. Characteristics of high-titer Ig G antiphospholipid antibody in systemic lupus erythematosus patients with and without fetal death. *Arthritis Rheumat.* 1990; 33: 501–504.
10. Buyon J.P., Kim M.Y., Guerra M.M., Laskin C.A., Petri M. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163 (3): 153–163.
11. Blomjous B., Abheiden C., Kroese S., van Laar J. Pregnancy meets rheumatic patients. OP0310 Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus, a multicenter cohort-study. *Obstet. Gynecol. Suppl.* 2: Ann. European Congress of Rheumatology. 2017; 76: 14–17.

12. Mankee A., Petri M., Magder L. Lupus anticoagulant, disease activity and low complementary in the first trimester are predictive of pregnancy loss. *Lupus*. 2017; 2 (1): 1–5.
13. Galli M., Reber G., de Moerloose P., de Groot P.G. Invitation to a debate on the serological criteria that define the antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6: 399–401.
14. Stepanova R. *Beremennost' i autoimmunnaya patologiya* [Pregnancy and autoimmune pathology]. Lap Lambert. Saarbrücken; 2013. 147 (in Russian).
15. Branch D.W., Khamashta M.A. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 1333–1344.
16. Derksen R. Systemic Lupus Erythematosus and the Antiphospholipid Syndrome. *Ann. Rheumat. Dis.* 2017; 73: SP0087.
17. Miyaskis S., Lockshin M.D., Atsumi T. International consensus statement on definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4 (2): 295–306.
18. Lockwood C.J., Romero R., Feinberg R.F. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in general obstetric population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 369–373.
19. Pattison N.S., Chamley L.W., Birdsall M. Does aspirin have an antiphospholipid syndrome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 1008–1012.
20. Woif de F., Carreras L.O., Moerman P. Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accident, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. *Am. J. Gynecol.* 1982; 142: 829–834.
21. Sheridan-Pereira M., Porreco R.P., Hays T. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71: 1016–1017.
22. Kosova A.S., Stepanova R.N. *Sovremennye podkhody k prognozirovaniyu i profilaktike preeklampsii* [Modern approaches to pregnancy and preeclampsia prevention]. Orel; 2016. 101 (in Russian).
23. Foska A.F., Valenti O., Hysteni E., Giorgio E. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J. Prenat. Med.* 2011; 5 (2): 41–53.
24. Simchen M.J., Dulitzki M., Rofe G. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (12): 1428–1433.
25. Branch D.W., Scott J.R., Kochenour N.K. Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant. *N. England J. Med.* 1985; 313: 1322–1326.
26. Gregorini G., Setti G., Remuzzi G. Recurrent abortion with lupus anticoagulant: a common final pathway for two different diseases? *Brit. J. Obstet Gynecol.* 1986; 93: 194–196.
27. Beaufils M., Dousimini R., Usan S. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet.* 1985; 1: 840–842.
28. Sibai B.M., Caraties S.N., Trom E. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, multiparous pregnant women. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1213–1318.

УДК 616-053.31  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8743

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВЫХАЖИВАНИЯ И АБИЛИТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Г.М. Абдуллаева, Ш.К. Батырханов

*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,  
г. Алматы, Казахстан*

e-mail: shayhslam@mail.ru

*Цель работы – изучить особенности катамнеза детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.*

*Материалы и методы. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и динамическое наблюдение за состоянием здоровья 82 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом от 27 до 34 нед.*

*Результаты. Установлено, что беременность и роды у всех матерей исследуемой группы недоношенных детей протекали с осложнениями. В асфиксии родилось 84,15 % детей, поэтому в клинике доминировали симптомы поражения ЦНС, обусловленные как инфекционной, так и неинфекционной патологией. Причинами частой инвалидизации определены осложнения основного заболевания в 20,73 % случаев (смешанная гидроцефалия, кисты в перивентрикулярной области (кистозная форма ПВЛ), бронхолегочная дисплазия). Анализ структуры инвалидности детей исследуемой группы показал, что выход на инвалидность выше в группе детей с экстремально низкой массой тела и гестационным возрастом 27–30 нед. – до 45 %. Отмечено, что 34,15 % детей исследуемой группы в течение двух лет не получали специализированную помощь и неврологическую реабилитацию. Рост детской инвалидности среди выживших недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела диктует необходимость комплексного подхода к проблеме диагностики и ранней коррекционной помощи с опорой на медико-психолого-педагогическую работу с проблемным ребенком. Подчеркивается необходимость создания на государственном уровне регистра недоношенных детей для единой стандартизированной системы диагностики, терапии и абилитации.*

*Ключевые слова: недоношенный, выхаживание, катамнез, абилитация.*

**Введение.** Период от рождения до двухлетнего возраста является очень важным в жизни ребенка, и от того, насколько успешным будет становление функций ребенка в этом возрасте, во многом зависит, как он будет адаптирован в коллективе сверстников, сможет ли он учиться в школе, приобретать профессиональные навыки. Раннее детство – время интенсивного двигательного, умственного, социально-эмоционального развития, формирования зрения, слуха, речи, навыков самообслуживания [1, 2]. Однако это и самый ранимый период. Сочетанная перинатальная патология, включающая поражения ЦНС, внутриутробную инфекцию, аномалию развития, является основной причиной не только детской инвалидности, но и пограничных расстройств. На ребенка значительное влияние оказывают биологические факторы риска

(недоношенность, низкая масса при рождении, заболевания наследственного и врожденного характера), хронические болезни, социальное окружение, наличие или отсутствие родительского воспитания [3, 4]. Поэтому те или иные отклонения в развитии могут быть следствием неблагополучия со здоровьем и/или условий воспитания [5].

В настоящее время большой проблемой для здравоохранения Казахстана являются недоношенные дети с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. В связи с внедрением в практику современных технологий экстракорпорального оплодотворения, пролонгирования патологической беременности, первичной реанимации и интенсивной терапии больных новорожденных, в т.ч. и недоношенных, увеличилось число тяжело пострадавших внут-

риутробно детей и, соответственно, приобрели особую медико-социальную значимость проблемы их отдаленного развития и социализации. После реанимации и интенсивной терапии, проведенной в периоде новорожденности, эти младенцы попадают в группу риска по различным тяжелым хроническим заболеваниям (бронхолегочная дисплазия, лейкомаляция, ретинопатия недоношенных), нередко приводящим к инвалидности. Недоношенные дети, перенесшие интенсивную терапию и реанимацию в неонатальном периоде, имеют ряд особенностей развития на первом году жизни, которые необходимо учитывать при планировании дальнейшей реабилитации [3, 6–8]. Однако в настоящее время существует значительный разрыв между высокими технологиями выхаживания недоношенных детей в специализированных стационарах и последующим наблюдением, абилитацией и реабилитацией их в амбулаторно-поликлинической сети [9, 10]. Отсутствие преемственности, единого научно обоснованного подхода к ведению таких пациентов зачастую приводит к назначению диаметрально противоположных схем лечения и реабилитации [1, 6, 7]. Недоношенные дети, анамнез которых отягощен перинатальной церебральной патологией, составляют основную группу риска по развитию ранней детской инвалидности, нарушению психомоторного развития, приводящему в дальнейшем к социальной дезадаптации [1, 5, 10]. Необходимо проводить катамнестическое наблюдение с целью изучения отдаленных последствий у данной группы детей и повышения качества оказания медицинской помощи младенцам с низкой и экстремально низкой массой тела в периоде новорожденности и в первые годы жизни.

**Цель исследования.** Изучение особенностей катамнеза детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

**Материалы и методы.** Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и динамическое наблюдение за состоянием здоровья 82 недоношенных новорожденных, находившихся на лечении в отделении неврологии раннего возраста (зав. отделением – Г.К. Худайбердиева) Детской городской

клинической больницы № 2 г. Алматы в 2013–2014 гг. Согласно протоколам обследования проводились следующие диагностические мероприятия:

- сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, оценка периода адаптации новорожденного);
- клиническое обследование органов и систем;
- стандартные лабораторные анализы (общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямо́й, общий белок, электролиты и мочеви́на));
- применение инструментальных методов исследования (НСГ, ЭЭГ);
- использование методов диагностики внутриутробных инфекций (метод полимеразной цепной реакции, иммуноферментный анализ крови на внутриутробные инфекции с определением концентрации IgG и IgM);
- люмбальная пункция с последующим исследованием спинномозговой жидкости (определение клеточного состава и его соотношения, реакции Панди и количества белка, концентрации глюкозы и хлоридов в спинномозговой жидкости);
- осмотр специалистами (неврологом, педиатром, инфекционистом и окулистом).

Сбор катамнеза обследованных детей был осуществлен в 2014–2015 гг. на основании изучения амбулаторных карт ф. 112/у. Статистический анализ результатов исследования был произведен с использованием аналитического пакета Statistika 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Под нашим наблюдением находились 82 новорожденных с гестационным возрастом от 27 до 34 нед., массой тела от 822 до 1466 г при рождении. Антропометрические показатели детей исследуемой группы представлены в табл. 1. Дети переводились из родовспомогательных учреждений и отделений патологии новорожденных ДГКБ № 1 г. Алматы на 20–25-й (21,97±2,30) день жизни, длительность лечения варьировала от 46 до 60 (56,36±1,10) дней.

Таблица 1

## Антропометрические показатели детей исследуемой группы

Показатель	Срок гестации, нед.	
	27–31 (n=21)	31–34 (n=61)
Масса при рождении, г	1155,625±40,830	1333,72±62,35
Длина при рождении, см	36,25±0,96	40,043±0,699
Окружность головы, см	25,375±0,380	27,390±0,319
Окружность груди, см	23,50±0,73	25,043±0,460

Анализ антенатального развития обследованных детей показал, что у всех матерей имело место осложненное течение беременности и родов. Наиболее часто встречались фетоплацентарная недостаточность, хроническая гипоксия плода – 46 (56,1 %), острые респираторные инфекции – 25 (30,5 %), угроза прерывания беременности – 24 (29,27 %), гестозы – 19 (23,17 %), инфекции, передающиеся половым путем, – 12 (14,63 %), пиелонефрит – 10 (12,2 %), многоводие – 9 (10,98 %).

Десять детей (12,2 %) были рождены в результате применения технологий экстракорпорального оплодотворения, 7 (8,54 %) – при многоплодной беременности. 36 (43,9 %) детей извлечены путем планового и экстренного кесарева сечения в тяжелом состоянии. Оценка по шкале Апгар при рождении составляла на первой минуте от 2 до 8 баллов (5,5±1,4). В асфиксии родились 69 детей

(84,15 %). Реанимационные мероприятия проводились в соответствии с клиническими протоколами МЗ Республики Казахстан. На ИВЛ находилось 64 ребенка (78,05 %), эндотрахеальное введение сурфактанта проведено 78 детям (95,12 %), продолжительность ИВЛ в среднем составила 18 дней (15,3±2,9).

В отделении неврологии раннего возраста ДГКБ № 2 на основании обследования и лечения детям были выставлены следующие клинические диагнозы (табл. 2): инфекция, специфичная для перинатального периода, – 30,49 % случаев, церебральное нетравматическое кровоизлияние – 28,05 %, респираторный дистресс-синдром с исходом в двустороннюю пневмонию – 21,95 %, энцефалопатии смешанного генеза – 8,54 %, множественные врожденные пороки развития ЦНС – 7,32 %, токсическое поражение ЦНС – 7,32 %, микроцефалия – 2,44 %.

Таблица 2

## Структура заболеваемости детей исследуемой группы

Диагноз (основной)	Срок гестации, нед.		Всего 27–34 (n=82)
	27–31 (n=21)	31–34 (n=61)	
Инфекция, специфичная для перинатального периода	11 (52,38 %)	14 (22,95 %)	25 (30,49 %)
Церебральное нетравматическое кровоизлияние	5 (23,81 %)	18 (29,51 %)	23 (28,05 %)
Респираторный дистресс-синдром с исходом в двустороннюю пневмонию	3 (14,3 %)	15 (24,59 %)	18 (21,95 %)
Множественные врожденные пороки развития ЦНС	2 (9,52 %)	4 (6,56 %)	6 (7,32 %)
Поражение плода и новорожденного вследствие потребления алкоголя и никотина матерью	-	6 (9,84 %)	6 (7,32 %)
Энцефалопатия новорожденного	2 (9,52 %)	5 (8,2 %)	7 (8,54 %)
Микроцефалия	-	2 (3,28 %)	2 (2,44 %)

Необходимо указать, что у большинства пациентов наблюдалась сочетанная патология. Так, основная патология осложнилась анемией недоношенных в 72 (87,8 %) случаях, ретинопатией недоношенных I–II степени – в 58 (70,73 %), рахитом – в 37 (45,12 %), бронхолегочной дисплазией – в 12 (14,63 %), паховыми и пупочными грыжами – в 12 (14,63 %). Осложнения основного заболевания и сопутствующая патология ухудшили общее состояние детей, оказали негативное влияние на длительность лечения и прогноз.

При оценке неврологического статуса у большинства недоношенных детей доминировал синдром угнетения ЦНС – 56 (68,3 %) случаев. Диагностированы также синдром гипервозбудимости – у 17 (20,73 %) пациентов, гипертензионно-гидроцефальный синдром – у 11 (13,41 %), судорожный синдром – у 10 (12,2 %), формирование кист в перивентрикулярной и вентрикулярной областях – у 7 (8,54 %). У 9 (10,98 %) обследованных детей наблюдалось сочетание синдромов.

При проведении нейросонографии у 72 детей (87,8 %) выявлены структурные изменения в перивентрикулярной зоне, желудочковой системе мозга и белом веществе: внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I степени – у 10 (12,2 %), ВЖК II степени – у 19 (23,17 %), ВЖК III степени – у 33 (40,24 %), ВЖК IV степени – у 10 (12,2 %) пациентов. У 10 (12,2 %) из обследованных детей поражение носило двухсторонний характер, у 14 (17,07 %) чел. наблюдалось сочетание нарушения структуры ткани головного мозга (*перивентрикулярная лейкомаляция* (ПВЛ), перивентрикулярные кисты и др.) и геморрагических поражений (ВЖК) различной степени. Так, перивентрикулярные кисты выявлены у 9 (10,98 %) чел., ПВЛ – у 7 (8,54 %), порэнцефалия – у 6 (7,32 %). Средняя длительность лечения детей данной группы составила  $26 \pm 4$  койко-дня.

Таким образом, в результате проведения клинического обследования выявлено, что беременность и роды у всех матерей исследуемой группы детей протекали с осложнениями. В асфиксии родились 84,15 % детей, поэтому в клинике доминировали симптомы поражения ЦНС, обусловленные как инфек-

ционной, так и неинфекционной патологией. Осложнения основного заболевания, такие как смешанная гидроцефалия, кисты в перивентрикулярной области (87,8 %), бронхолегочная дисплазия (14,63 %), а также сопутствующая патология ухудшили общее состояние детей и их неврологический прогноз. Причины столь частой инвалидизации при массивных ВЖК заключаются в ишемическом повреждении перивентрикулярной ткани стенками резко расширенного желудочка с развитием отека мозговой ткани, внутречерепной гипертензии. С другой стороны, длительно сохраняющаяся постгеморрагическая вентрикуломегалия пролонгирует дальнейшую ишемизацию паренхимы головного мозга. По данным Г.В. Яцык, решение этих проблем связано не только с предотвращением или смягчением перинатальных поражений ЦНС (первичная профилактика), но и с адекватной медико-педагогической коррекцией функциональных дефектов, в т.ч. первично-психической деятельности у пострадавших детей (вторичная профилактика) [1]. Последнее приобретает особую важность в связи с расшифровкой тонких патологических механизмов поражения нервных клеток при перинатальной гипоксии и ишемии (представление об апоптозе, т.е. постепенной, отсроченной во времени гибели нейронов, а также о значительных пластических возможностях детского организма). Таким образом, врач имеет в своем распоряжении так называемое терапевтическое окно для проведения реабилитации. По отношению к новорожденным и детям первых месяцев жизни считаем более точным термин «абилитация», т.е. не столько восстановление утраченных функций, сколько создание условий для адекватного возрастного формирования умений и навыков.

Учитывая доминирующее поражение ЦНС у детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, а также высокие затраты на выхаживание, большой интерес представляет их дальнейшее физическое и нервно-психическое развитие. В США и Европе детская инвалидность по выхаживаемым недоношенным детям с ОНМТ и ЭНМТ составляет от 20 до 30 % [1, 6].

Из 82 пациентов, находившихся в стационаре, нам удалось изучить двухлетний ка-

тамнез всего у 26 (31,71 %) детей с ОНМТ и ЭНМТ, выписанных из отделения неврологии раннего возраста ДКГБ № 2 в 2013–2014 гг. При анализе амбулаторных карт ф. 112/у, консультаций невролога, результатов лабораторных и инструментальных исследований установлено, что у 9 (34,62 %) из 26 детей с ОНМТ и ЭНМТ выявлены тяжелые органические поражения центральной нервной системы и органа слуха, т.е. эти дети на сегодняшний день являются инвалидами с диагнозами нейросенсорной тугоухости различных степеней. Причины нарушения слухового анализатора многофакторны. В первую очередь это морфофункциональная незрелость глубоко недоношенных в сочетании с ишемическими поражениями центральной нервной системы, акустической травмой, гипербилирубинемией.

Анализ структуры инвалидности детей исследуемой группы (n=26) показал, что выход на инвалидность выше в группе детей с ЭНМТ – 46,15 %. В группе с ОНМТ вышли на инвалидность 4 ребенка (15,38 %). Основной патологией в структуре инвалидности является ДЦП вследствие перенесенных в неонатальном периоде ВЖК и ПВЛ – 6 детей (23,08 %). Полученные данные согласуются с мировой литературой, в которой описываемая частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38 до 74 % [1, 6, 7].

У 1 ребенка (3,85 %) причиной выхода на инвалидность явилась бронхолегочная дисплазия, этиологическими факторами которой являются поражение свободными радикалами кислорода, избыточно образующимися при реоксигенации в процессе реанимации и интенсивной терапии, и недостаточность антиоксидантной системы детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В двухлетнем возрасте на учете невролога состоит 13 детей исследуемой группы (50 %), имеют задержку темпов физического, психомоторного и речевого развития, 4 детей (15,38 %) – задержку речевого и моторного развития, 1 (3,8 %) – субклинический гипотиреоз. У половины детей отмечены низкие показатели нервно-психического и физиче-

ского развития в течение первого года жизни. Необходимо отметить, что если к концу первого года жизни показатели массы тела, длины и окружности головы находились в категориях «низких» и «очень низких» уровней при оценке сигмальным методом (средние параметры физических показателей в группе обследованных детей находились в пределах от -3,5 до -2), то уже к 2 годам 12 детей (46,15 %) не имели отклонений в неврологическом статусе или сняты с учета невролога. На первом году жизни консультативную поликлинику посетил каждый второй ребенок, неврологическую реабилитацию в стационаре на первом году жизни получили лишь 30,77 % из них.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что большинство детей (свыше 70 %) исследуемой группы после выписки из ДКГБ № 2 в течение двух лет не получало специализированную помощь и неврологическую реабилитацию. Специалистами перинатальной медицины поднимается вопрос не только о необходимости ранней диагностики тяжелых церебральных нарушений, но и о своевременном выявлении и психолого-педагогическом сопровождении таких детей. В настоящее время недоношенные дети находятся вне поля зрения психолого-медико-педагогических комиссий, так как наблюдаются в детских поликлиниках, где не предусмотрена соответствующая диагностика, а следовательно, и коррекционная помощь. Представленные данные свидетельствуют о необходимости создания на государственном уровне единой системы ранней диагностики и коррекции церебральных нарушений у недоношенных детей.

#### **Выводы:**

1. Глубокая гестационная незрелость в сочетании с интранатальной асфиксией и инфекционным компонентом определяют осложненное течение периода ранней адаптации. Развивающиеся дыхательные и гемодинамические нарушения, гипоксемия, ацидоз становятся основными факторами риска тяжелых церебральных повреждений с неблагоприятным исходом.

2. Установлена прямая связь неблагоприятного соматического и неврологического ис-



хода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении с критическими состояниями раннего неонатального периода.

3. Рост детской инвалидности среди выхощенных недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ диктует необходимость комплексного подхода к проблеме диагностики и ранней коррекционной помощи с опорой на медико-

психолого-педагогическую работу с проблемным ребенком.

4. Создание единого регистра недоношенных детей в Республике Казахстан позволит определить основные зоны ответственности и направление вмешательств в перинатальную службу.

### Литература

1. *Яцык Г.В., ред.* Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. М.: Педиатр; 2012. 155.
2. *Мокеева И.Г.* Абилизация младенцев – путь к успешному развитию детей. URL: <http://logoport.ru/abilitatsiya-mladentsev/>.html (дата обращения: 06.07.2017).
3. *Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н.* Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6 (1): 34–41.
4. *Павлова Т.И., Арбатская О.Ю., Хайкина Е.Б.* Новорожденные с экстремально низкой массой тела: отдаленные неврологические исходы. Сибирский медицинский журнал. 2011; 105 (6): 224–228.
5. *Barclay L.* Hypoglycemia in Extremely Preterm Infants Linked to Poor Outcomes CME. Pediatrics. 2010; 125: 584–591.
6. *Щугарева Л.М., Любименко В.А., Крюков Е.Ю.* Модернизация медицинской помощи новорожденным с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении с внутрижелудочковыми кровоизлияниями тяжелой степени в условиях многопрофильного стационара (междисциплинарный подход). Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. Медицина. 2011; 3: 149–155.
7. *Баркун Г.К., Лысенко И.М., Журавлева Л.Н.* Катамнез детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013; 12 (2): 63–68.
8. *Пальчик А.Б.* Неврология недоношенных детей. М.: МЕД-Пресс-информ; 2010. 352.
9. *Шмаков А.Н.* Критические состояния новорожденных (технология дистанционного консультирования и эвакуации). Новосибирск; 2007. 168.
10. *Кулаков В.И.* Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006; 4: 8–11.

## NEW OPPORTUNITIES IN NURSING AND HABILITATION OF PREMATURE NEWBORNS

G.M. Abdullaeva, Sh.K. Batyrkhanov

*Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Kazakhstan*

e-mail: shayhslam@mail.ru

*The purpose of the study is to analyze catamnesis characteristics in newborns with very low and extremely low birth weight.*

*Materials and Methods. The authors carried out a complex clinical and laboratory examination and dynamic observation of the health status in 82 premature newborns. Their gestational age was 27–34 weeks. Results. It was established that all the examined obstetric patients fell into a high-risk pregnancy and childbirth group. Asphyxia was observed in 84.15 % of newborns, so symptoms of CNS damage, caused by both infectious and non-infectious pathologies, dominated in their diagnosis. In 20.73 % of cases the causes of frequent disability were the prior disease complications (mixed hydrocephalus, periventricular*

cysts (periventricular leukomalacia cysts), and bronchopulmonary dysplasia). Analysis of the newborn disability structure showed that the disability rate was higher in the group of children with extremely low body weight, whose gestational age was 27–30 weeks. Their disability rate was up to 45 %. It was observed, that 34.15 % of children from the study group didn't receive any specialized care and neurological rehabilitation for two years. The growth of children's disability in newborns with very low and extremely low birth weight emphasizes the need for a complex approach to the problem of diagnosis and early correctional health care. This work should be based on medical, psychological and pedagogical work with a troubled child. The authors also underline the necessity to create a register of premature newborns at the state level. It would contribute to a single standardized system of diagnosis, treatment and habilitation.

**Keywords:** premature newborns, nursing, catamnesis, habilitation.

## References

1. Yatsyk G.V. *Diagnostika i kompleksnaya reabilitatsiya perinatal'noy patologii novorozhdennykh detey* [Diagnosis and complex rehabilitation of perinatal pathologies in newborns]. Moscow: Pediatr; 2012. 155 (in Russian).
2. Mokeeva I.G. *Abilitatsiya mladentsev – put' k uspešnomu razvitiyu detey* [Habilitation of newborns as a way to successful development of children]. Available at: <http://logoportal.ru/abilitatsiya-mladentsev/.html> (accessed: 06.07.2017) (in Russian).
3. Valiulina A.Ya., Akhmadeeva E.N., Kryvkina N.N. Problemy i perspektivy uspeshnogo vykhazhivaniya i reabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [Problems and prospects for successful nursing and rehabilitation of children with low and extremely low birth weight]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2013; 6 (1): 34–41 (in Russian).
4. Pavlova T.I., Arbatskaya O.Yu., Khaykina E.B. Novorozhdennye s ekstremal'no nizkoy massoy tela: ot dalennye nevrologicheskie iskhody [Newborns with extremely low birth weight: long-term neurological outcomes]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 105 (6): 224–228 (in Russian).
5. Barclay L. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants Linked to Poor Outcomes CME. *Pediatrics*. 2010; 125: 584–591.
6. Shchugareva L.M., Lyubimenko V.A., Kryukov E.Yu. Modernizatsiya meditsinskoj pomoshchi novorozhdennym s ekstremal'no nizkoy i ochen' nizkoy massoy tela pri rozhdenii s vnutrizheludochkovymi krovoizliyaniyami tyazheloy stepeni v usloviyakh mnogoprofil'nogo statsionara (mezhdistsiplinarnyy podkhod) [Health care development to newborns with extremely low and very low birth weights, born with severe intraventricular hemorrhage in a general hospital (interdisciplinary approach)]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 11. Meditsina*. 2011; 3: 149–155 (in Russian).
7. Barkun G.K., Lysenko I.M., Zhuravleva L.N. Katamnez detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii [Catamnesis in newborns with very low and extremely low birth weights]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 12 (2): 63–68 (in Russian).
8. Pal'chik A.B. *Nevrologiya nedonoshennykh detey* [Neurology of premature babies]. Moscow: MED-Press-inform; 2010. 352 (in Russian).
9. Shmakov A.N. *Kriticheskie sostoyaniya novorozhdennykh (tehnologiya distantsionnogo konsul'tirovaniya i evakuatsii)* [Critical state of the newborns (methods of remote counseling and evacuation)]. Novosibirsk; 2007. 168 (in Russian).
10. Kulakov V.I. Problemy i perspektivy vykhazhivaniya detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela na sovremennom etape [Modern problems and perspectives of nursing children with extremely low birth weight]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2006; 4: 8–11 (in Russian).

УДК 618.3-06:616.411-003.971  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8744

## ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ КАК ПРИЧИНА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ (РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

Т.Ю. Корнилова<sup>1</sup>, В.Д. Таджиева<sup>1</sup>, М.А. Иглина<sup>1</sup>,  
Н.Л. Семенова<sup>2</sup>, А.В. Васильчев<sup>2</sup>, И.Е. Савина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

<sup>2</sup>ГУЗ «Центральная городская клиническая больница», г. Ульяновск, Россия

e-mail: smicorn@yandex.ru

*Многие практические врачи, определяющие состояние медицины в стране, не знают, что ряд заболеваний, которые вчера считались неизлечимыми, сегодня излечиваются. Одним из таких заболеваний, встречающихся в практике гематолога, является острая перемежающаяся порфирия (ОПП). Разбор клинического случая материнской смертности, причиной которой стала ОПП, проводится для того, чтобы не только врач-гематолог, но и врач непрофильного стационара могли поставить больному своевременный и правильный диагноз. Автор показывает хронологию выявления и постановки клинического диагноза в условиях наличия сопутствующей многоплодной беременности, смазывающей клиническую картину. На основе анализа приведенного случая сделаны выводы о сложности постановки диагноза при наличии беременности, неоднозначности объективных данных, возможностях предотвратить летальный исход.*

**Ключевые слова:** синтез гема, порфирии, порфириногены, порфобилиноген, острая перемежающаяся порфирия, аргинат гемма, полинейропатия.

**Введение.** Стремительный рост знаний, их обилие и хаотичность привели к тому, что многие практические врачи, определяющие состояние медицины в стране, не знают, что ряд заболеваний, которые вчера считались неизлечимыми, сегодня излечиваются. Одним из таких заболеваний, встречающихся в практике гематолога, является острая перемежающаяся порфирия (ОПП) [1, 2].

Порфирии – группа наследственных заболеваний, в основе которых лежат нарушения порфиринового обмена, ведущие к увеличению содержания в организме порфиринов или их предшественников.

Скорая помощь доставляет таких больных в хирургические отделения – 56 %, гематологию – 22 %, неврологию и гинекологию – 12 %, урологию – 6 %, психосоматические отделения – 4 %.

Разбор клинического случая материнской смертности, причиной которой стала ОПП, проводится для того, чтобы не только врач-гематолог, но и врач непрофильного стацио-

нара могли поставить больному своевременный и правильный диагноз.

Порфирины синтезируются во всех клетках организма, преимущественно в костном мозге и печени, в которых они используются для образования гемоглобина и ферментов (цитохромов, каталазы, пероксидазы и др.) [2].

В зависимости от места локализации нарушений синтеза порфирина выделяют печеночные и эритропоэтические порфирии [2, 3].

Группа эритропоэтических порфирий представлена двумя врожденными формами: эритропоэтической порфирией Гюнтера и эритропоэтической протопорфирией [1, 4], которые имеют клинику фотосенситивности, фотодерматозов и нарушения гемопоэза.

К печеночным порфириям относятся: порфирия, обусловленная дефицитом фермента дегидратазы 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК); острая перемежающаяся порфирия; наследственная копропорфирия; вариативная и поздняя кожная порфирия [2].

Классическая схема синтеза гема представляет собой 8 этапов последовательных реакций [5]. Каждый этап катализируется специфическим ферментом, функция которо-

го детерминирована отдельным геном. Гены расположены на разных хромосомах и имеют групповую сцепленность (рис. 1).

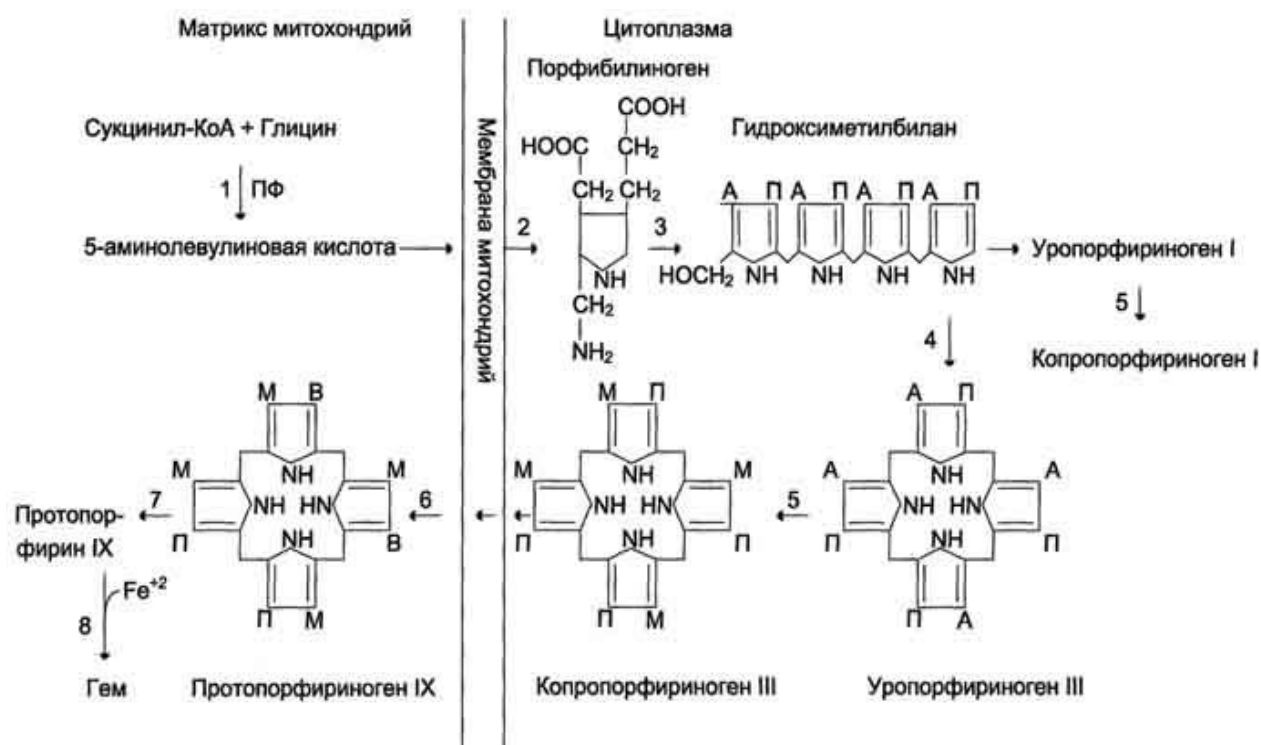


Рис. 1. Синтез гема

Возникновение мутаций в одном из генов приводит к нарушению синтеза белка, изменению трехмерной структуры, в результате чего происходит нарушение его каталитических свойств. При снижении каталитической активности фермента на 50 % наблюдается нарушение порфиринового обмена [3, 6].

Третий этап синтеза гема – переход порфибилиногена в гидроксиметилбилан – происходит в присутствии фермента порфибилиногендезаминазы.

Дефицит активности этого фермента и повышение активности синтетазы 5-АЛК приводят к развитию острой перемежающейся порфирии (рис. 2).

Частота встречаемости патологии: поздняя кожная порфирия – 5–20 случаев на 100 000 населения; острая перемежающаяся порфирия – 5–10 случаев на 100 000 населения; наследственная копропорфирия – 3–5 случаев на 100 000 населения; вариегат-

ная порфирия – 2–3 случая на 100 000 населения. Это так называемые «реализованные» случаи генетического дефекта с клиническими проявлениями заболевания.

Асимптомное носительство встречается чаще: 1 случай на 2–3 тыс. населения для острой перемежающейся порфирии.

Для того чтобы латентное носительство гена было реализовано в клиническую стадию заболевания, необходимо не только наличие мутации генов, но и воздействие экзогенных или эндогенных индуцирующих факторов, называемых порфириногенами: длительная гипогликемия, бактериальная и вирусная инфекция, алкоголизация, прием лекарственных препаратов, обладающих повышенной порфириногенной активностью, особенно тех, действие которых опосредовано через систему активации цитохрома P 450, изменение уровня половых гормонов у женщин в рамках менструального цикла и беременности, воздействие

ультрафиолетовой части солнечного спектра, переутомление, стресс [4, 7].

Особая роль отводится половым гормонам, поскольку даже у здоровых женщин в течение менструального цикла меняются

уровень и активность дегидратазы 5-АЛК, в связи с чем значительно колеблется уровень синтеза гема и порфиринов, достигая максимального значения во вторую фазу менструального цикла [8].

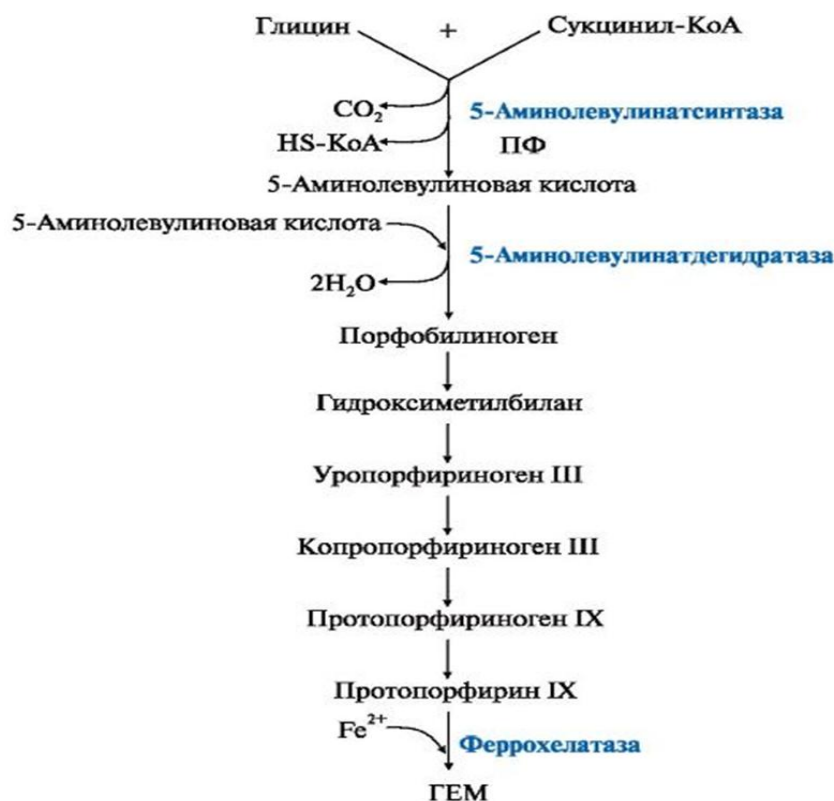


Рис. 2. Патогенез ОПП

**Разбор клинического случая.** Беременная А., 26 лет, 14.07.2014 поступила в гинекологическое отделение Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска. Диагноз при поступлении: «Беременность I, 14–15 нед. Двойня. Ранний токсикоз, тяжелое течение».

Частота рвоты на момент перевода – 40 раз в сут, потеряла в весе за 1 месяц 15 кг, ацетон в моче ++++.

Настоящая беременность протекала с 5 нед. на фоне нарастающей по тяжести рвоты беременных. Пациентка проходила терапию раннего токсикоза трижды в дневном стационаре женской консультации.

При поступлении в гинекологическое отделение осмотрена гинекологом, терапевтом, инфекционистом, реаниматологом.

Пациентка временно от прерывания беременности отказалась, настаивала на продолжении лечения. В течение 4 сут проводилась симптоматическая терапия раннего токсикоза: инфузия солевых растворов, церукал по 2 мл 2 раза в день в/в, квамател по 20 мг 2 раза в день в/в, дроперидол по 2 мл в/в капельно на физрастворе, магниезиальная терапия в/в капельно. На фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика: рвота уменьшилась до 7 раз в сут, пациентка начала пить воду, кефир, кисель.

*Комментарий.* Острые порфирии – это быстро прогрессирующие заболевания. Характерно острое начало и большое разнообразие клинических проявлений: изменение цвета мочи, мышечная слабость как проявление парезов, кожные симптомы (фотодерма-

тозы), артериальная гипертензия, тахикардия, дисфункция желудочно-кишечного тракта, психические нарушения, неадекватное поведение, боли в животе. Поставить диагноз порфирии оказывается затруднительным. Часто выставляется ошибочный диагноз по ведущему симптому. Пациент поступает в непрофильный стационар, где ему в лучшем случае не оказывается специализированная помощь, в худшем – назначается огромное количество лекарственных препаратов, большинство из которых оказывается порфириногенами, что способствует дальнейшему прогрессированию заболевания [1, 3, 9].

У больной А. острая перемежающаяся порфирия была спровоцирована развитием беременности, осложненной двойней и ранним токсикозом.

*Комментарий.* Клинические симптомы ОПП слились с клиническими симптомами рвоты беременных, и почти 50 дней вопрос о каком-либо другом заболевании, тем более экстрагенитальном, не обсуждался в гинекологическом отделении. Обсуждались только показания для прерывания беременности. Случай для клиники редкий.

18.07.2014 вечером беременная предъявила жалобы на слабость в ногах, шаткую походку. 19.07.2014 – слабость в верхних конечностях, моча красного цвета.

Осмотрена терапевтом, неврологом, кардиологом.

Неврологический диагноз: «Синдром демиелинирующей полирадикулоневропатии. Верхний вялый паразез, нижний смешанный паразез, преимущественно проксимальный».

Заключение невролога: не исключается порфирийная полиневропатия. Взята моча для анализа на порфобилиноген.

*Комментарий.* Отличительной особенностью является то, что парезы всегда симметричны по типу тетрапарезов, начинаются с проксимальных отделов конечностей, затем распространяются на дистальные, сопровождаются интенсивными болями в мышцах, что требует применения наркотических средств. Поражение центральной нервной системы проявляется энцефалопатией, эпилептиформными припадками, поведенческими наруше-

ниями, галлюцинациями, психозами. Причиной развития неврологических расстройств являются вазоконстрикция и отек головного мозга на фоне электролитных нарушений, гипонатриемии [1, 3, 10].

20.07.2014 – анализ мочи на порфобилиноген положительный.

Проведен консилиум специалистов, диагноз: «Беременность I, 15–16 нед. Двойня. Ранний токсикоз, тяжелое течение. Метаболический ацидоз. Острая перемежающаяся порфирия. Острая порфирийная полинейропатия. Тетрапарез преимущественно проксимальный».

Решено произвести досрочное родоразрешение путем операции малого кесарева сечения. 20.07.2014 экстренно произведена операция: Лапаротомия. Малое кесарево сечение.

*Комментарий.* По данным ГНЦ РАМН, пациенту с ОПП устанавливается правильный диагноз в среднем от 30 до 120 дней. За это время развиваются осложнения заболевания, такие как белково-энергетическая недостаточность, потеря массы тела вплоть до кахексии, поражение черепно-мозговых нервов (VII, IX, X, XI пары), тетраплегия, остановка дыхательной деятельности, паралич скелетной мускулатуры и диафрагмы, большое число инфекционных осложнений, развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

После лапаротомии на ИВЛ больная поступила в реанимационное отделение: все движения отсутствуют, кроме движений век и языка; трахеостома; моча отводится по катетеру, установленному в мочевом пузыре; в связи с выраженными запорами требуются повторные очистительные клизмы.

20.07.2014 сразу после операции начато лечение порфирии: переливание 20 % раствора глюкозы 2000,0 (в расчете 500 г сухого вещества); цераксон по 1000 мг в/в капельно на глюкозе 1 раз в сут, инсулин короткого действия дозатором; транексам по 100 мг/сут, антибактериальная терапия (циклофосацин по 100,0 2 раза в день в/в, пенициллин 2 млн ед. через 4 ч в/в), клексан по 0,4 мг 1 раз в сут, п/к (профилактика ТЭЛА); переливание альбумина, СЗП, ЭМОЛТ.

В послеоперационном периоде отмечалась стойкая гипопроотеинемия (до 38 г/л), гипокалиемия (до 1,9 ммоль/л) и анемия (до 67 г/л).

21.07.2014 проведен консилиум с участием врача-гематолога.

По телефону больная проконсультирована сотрудником Гематологического центра д.м.н. Я.С. Пустовойтом. Рекомендовано ввести нормосанг по 1 мл в 150 мл физраствора. С 22.07.2014 по 25.07.2014 проводилось лечение нормосангом.

Результаты патогенетического и симптоматического лечения: больная снята с ИВЛ, появилась положительная неврологическая симптоматика, увеличилась сила в руках и ногах, значительно уменьшилась тошнота и рвота, стал возможен прием жидкой пищи. 30.07.2014 (через 10 сут после диагностики ОПП и кесарева сечения) сняты швы с передней брюшной стенки (заживление первичным натяжением). Матка сократилась, плотная, перистальтика кишечника выслушивается, диурез достаточный, стул после очистительной клизмы.

*Комментарий.* Основные подходы к лечению ОПП [2, 8]:

1) Тщательный сбор анамнеза и установление причины, вызвавшей развитие заболевания.

2) Патогенетическая терапия – подавление синтеза порфиринов. С этой целью в/в вводят концентрированный раствор глюкозы, суточное количество которой в перерасчете на сухое вещество должно составлять не менее 400–600 г, или в/в вводят аргинат гема (синтетический продукт гема).

3) Овариосупрессивная терапия проводится всем пациенткам независимо от причины, вызвавшей приступ (агонисты гонадолиберина п/к или интраназально).

4) Элиминация порфиринов из крови (плазмаферез, гемодиализация).

5) Искусственное питание (парентеральное, энтеральное) является крайне важным мероприятием, поскольку пациенты теряют до 40 % массы тела; больной должен получать 3,5–4 тыс. ккал в сутки, особенно при наличии инфекционных осложнений.

6) Профилактика тромбозов гепарином.

7) Реабилитационные мероприятия: ЛФК, массаж с первых дней.

8) Посиндромная и нейропротекторная терапия проводятся с учетом списка препаратов, разрешенных к использованию при порфирии.

9) Мониторинг инфекций с целью их активного поиска и лечения.

10) Проведение санационных бронхоскопий, ингаляций муколитиков для улучшения эвакуации мокроты.

31.07.2014 больная предъявила жалобы на усиление головокружения, резкую слабость, плохое зрение. Осмотрена неврологом: в сознании, адекватна. Движения в полном объеме, яблочные рефлексy снижены, ест и пьет самостоятельно, мышечная сила в верхних конечностях – 4 балла, в нижних конечностях – 3 балла, симптом Кернига–Лассега + с обеих сторон. Диагноз: «Порфирийная полинейропатия». Рекомендовано: продолжить введение глюкозы в количестве 500 г сухого вещества; нейропротекторная терапия: пиррацетам по 20,0 в/в капельно, берлитион по 24 мг, ЭЛОГ по 0,05 2 раза в день, Бесарек по 24 мг 2 раза в день.

1.08.2014 больная переведена из гинекологического в гематологическое отделение многопрофильного стационара для дальнейшего лечения и реабилитации. Клинический диагноз: «Острая перемежающаяся порфирия. Острая порфирийная полинейропатия. Анемия легкой степени. Гестационный сахарный диабет, инсулинозависимый. Состояние после операции малого кесарева сечения».

4.08.2014 состояние больной ухудшилось, переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного стационара. Проведен консилиум с участием и.о. зав. гематологическим отделением, уролога, психиатра, невролога, эндокринолога. Диагноз: «Послеоперационный период 15-е сут. Острая перемежающаяся порфирия. Острая порфирийная полинейропатия. Энцефалопатия сложного генеза (дисметаболическая, дисциркуляторная). Тетрапарез с преходящими психотическими включениями. Сахарный диабет, тип требует уточнения. Состояние после трахеотомии от 19.07.2014.

Хронический пиелонефрит, обострение? Инфекция мочевыводящих путей. Олигоурия. Лейкемоидная реакция».

Консилиум специалистов принял решение: продолжить в/в введение высококонцентрированного раствора глюкозы; повторить в/в введение нормосанга; скорректировать инсулинотерапию; отменить актовегин, берлитион; продолжить введение прозерина.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию в условиях ОРИТ состояние больной А. прогрессивно ухудшалось: нарастали явления дыхательной и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Диагноз острой перемежающейся порфирии исчезает в огромном количестве других диагнозов (метаболическая полинейропатия с периферическим тетрапарезом; анурия; ОНМК(?), метаболическая энцефалопатия; сахарный диабет, тип требует уточнения). 6.08.2014 на фоне интенсивной терапии отмечается остановка дыхания и кровообращения. Проводимые реанимационные мероприятия в течение 30 мин без эффекта. 6.08.2014 в 12 ч 10 мин констатирована смерть.

Патологический диагноз. Основной: «Отек головного мозга». Осложнения: «Острая вторичная порфирия». Сопутствующие: «Прерывание беременности при сроке 15–16 нед.». Операция: «Малое кесарево сечение».

*Комментарий.* Наиболее опасные осложнения порфирии связаны с полинейропатией, которая развивается в 10–60 % приступов. Симптомы порфириной полинейропатии отличаются вариабельностью и динамичностью. На высоте симптомов, протекающих с тяжелой полинейропатией, в 10–30 % случаев наступает летальный исход. Непосредственные причины летального исхода – нарушения иннервации сердца и паралич дыхательных мышц [10].

При беременности и порфирии метаболиты эндогенных половых стероидов увеличивают активность синтетазы 5-АЛК в печени. Прогестерон индуцирует активность синтетазы 5-АЛК как непосредственно, так и опосредованно через активацию в печени цитохрома P 450, что приводит к активации первого фермента в цикле биосинтеза. Счи-

тается, что по сравнению с другими половыми гормонами прогестерон обладает более выраженным влиянием в провокации атак ОПП [2, 11].

Если приступ ОПП начался во время беременности, будет отличаться и тактика ведения. В этом случае выделяют несколько групп [2]:

1-я группа – пациентки, у которых приступ развился в самом начале беременности.

Такой приступ будет иметь агрессивное течение, и уже очевидно его крайне неблагоприятное влияние на плод. Рекомендуется прерывание беременности и терапия ОПП.

2-я группа – пациентки, у которых приступ развился ближе к концу I триместра беременности.

Изменения в развитии плода на данном этапе беременности могут быть очень значительными и повлиять на его жизнеспособность, поэтому рекомендуется прерывание беременности и терапия ОПП.

3-я группа – пациентки, у которых приступ возник в середине или в конце беременности (II–III триместры).

В этом случае влияние на плод значительно менее выражено. Главная задача – введение препарата в первые сутки от появления симптомов приступа. При этом допустимо однократное введение аргината гема.

При отсроченном начале лечения требуется стандартный курс из четырех введений аргината гема. Если приступ купирован в первые дни, плод не пострадает. Женщинам, у которых приступ произошел на поздних сроках беременности, при условии жизнеспособности плода можно выполнить оперативное родоразрешение и уже после этого начать курс терапии аргинатом гема [2, 11].

В заключение хочется процитировать выступление академика РАН и РАМН А.И. Воробьева на заседании Московского городского научного общества терапевтов 25.04.2012: «И когда сегодня ругают медицину, когда президент выступает и говорит, что мы там где-то на 120-м позорном месте. Я с этим, конечно, согласен. Как можно быть России на 120-м месте по любому показателю? И он говорит, что мы это все должны оставить позади и продвинуться резко вперед.



Резко вперед только за счет тяжелой патологии. Нельзя продвинуться за счет катара верхних дыхательных путей, ангин, которых

стало мало. Нет, вот на этих патологических состояниях медицина может резко продвигаться вперед».

### Литература

1. Пивник А.В., Подберезин А.В., Пустовойт Я.С. Острая перемежающаяся порфирия: клиника, диагностика, лечение. Проблемы гематологии и переливания крови. 1998; 1: 36–42.
2. Пустовойт Я.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых порфирий. М.; 2013. 37.
3. Пустовойт Я.С. Клиника, диагностика и лечение порфирий: пособие для врачей. М.: Агат-Мед; 2003. 67.
4. Пустовойт Я.С., Пивник А.В. Список безопасных и опасных препаратов для больных острыми порфириями. Проблемы гематологии и переливания крови. 2001; 3: 40–44.
5. Идельсон Л.И. Патогенез, клиника и лечение порфирий Терапевтический архив. 1987; 6: 143–150.
6. Карпова И.В., Пустовойт Я.С., Пивник А.В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания. Гематология и трансфузиология. 2004; 49 (2): 21–26.
7. Thunell S., Pomr E., Brun A. Guide to drug porphyrigenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. J. Clin. Pharmacol. 2007; 64 (5): 68–79.
8. Игнашина Е.В., Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Пивник А.В. Возможности овариосупрессивной терапии при атаках острой порфирии, индуцированных менструальной функцией. Проблемы гематологии и переливания крови. 2002; 2: 60–63.
9. Anderson K.E. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med. 2005; 142 (6): 3–8.
10. Левин О.С. Полинейропатии. М.: МИА; 2005. 496.
11. Пустовойт Я.С., Карпова И.В., Шмаков Р.Г., Махия С.А. Беременность у больных острыми порфириями. Гематология и трансфузиология. 2014; 59 (1): 114–115.

## ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA AS A CAUSE OF MATERNAL MORTALITY (CASE REPORT)

T.Yu. Kornilova<sup>1</sup>, V.D. Tadzhiyeva<sup>1</sup>, M.A. Iglina<sup>1</sup>, N.L. Semenova<sup>2</sup>,  
A.V. Vasilchev<sup>2</sup>, I.E. Savina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

<sup>2</sup>Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia

e-mail: smicorn@yandex.ru

*Many clinicians, who determine the state of medicine in the country, are not aware of the fact that a number of diseases, that were considered incurable not long ago, are curable today. And one of such diseases, which hematologists deal with, is acute intermittent porphyria (AIP). Case report of maternal mortality caused by AIP was carried out in order that not only a hematologist, but also any clinician, could diagnose the patient timely and correctly. The authors show the chronology of the detection and setting the clinical diagnosis under concomitant multiple pregnancies, which interfere with the clinical performance. Analysing the case report, the authors conclude that it is very difficult to set a right diagnosis under pregnancy and the ambiguity of objective data, and, thus, to prevent fatality.*

**Keywords:** heme synthesis, porphyria, porphyrinogens, porphobilinogen, acute intermittent porphyria, heme arginate, polyneuropathy.

**References**

1. Pivnik A.V., Podberezin A.V., Pustovoyt Ya.S. Ostraya peremzhayushchayasya porfiriya: klinika, diagnostika, lechenie [Acute intermittent porphyria: clinical characteristics, diagnosis, and treatment]. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 1998; 1: 36–42 (in Russian).
2. Pustovoyt Ya.S. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrykh porfiriy* [Diagnosis and treatment of acute porphyria: Federal guidelines]. Moscow; 2013. 37 (in Russian).
3. Pustovoyt Ya.S. *Klinika, diagnostika i lechenie porfiriy: posobie dlya vrachey* [Clinical characteristics, diagnosis and treatment of porphyria: Physician's manual]. Moscow: Agat-Med; 2003. 67 (in Russian).
4. Pustovoyt Ya.S., Pivnik A.V. Spisok bezopasnykh i opasnykh preparatov dlya bol'nykh ostryimi porfiriymi [Safe and hazardous drugs for patients with acute porphyria]. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 2001; 3: 40–44 (in Russian).
5. Idel'son L.I. *Patogenez, klinika i lechenie porfiriy* [Porphyria: Pathogenesis, clinical characteristics and treatment]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1987; 6: 143–150 (in Russian).
6. Karpova I.V., Pustovoyt Ya.S., Pivnik A.V. Porfirinovyy obmen u bol'nykh ostroy peremzhayushcheysya porfiriey na raznykh stadiyakh techeniya zbolevaniya [Porphyric metabolism in patients with acute intermittent porphyria in various stages of disease development]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2004; 49 (2): 21–26 (in Russian).
7. Thunell S., Pomp E., Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *J. Clin. Pharmacol.* 2007; 64 (5): 68–79.
8. Ignashina E.V., Pustovoyt Ya.S., Karpova I.V., Pivnik A.V. Vozmozhnosti ovariosuppressivnoy terapii pri atakakh ostroy porfirii, indutsirovannykh menstrual'noy funktsiey [Use of ovarian suppressive therapy for treating the attacks of menstrual-induced acute porphyria]. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi*. 2002; 2: 60–63 (in Russian).
9. Anderson K.E. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005; 142 (6): 3–8.
10. Levin O.S. *Polineuropatii* [Polyneuropathies]. Moscow: MIA; 2005. 496 (in Russian).
11. Pustovoyt Ya.S., Karpova I.V., Shmakov R.G., Makhinya S.A. Beremennost' u bol'nykh ostryimi porfiriymi [Pregnancy in patients with acute porphyria]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2014; 59 (1): 114–115 (in Russian).

УДК 617-089.844; 616.37-06-07  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8745

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ БИОПСИИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Г.М. Барванян<sup>1</sup>, А.П. Власов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ РК «Коми республиканская больница», г. Сыктывкар, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

e-mail: bgmee07@yandex.ru

Биопсия объемного образования билиопанкреатодуоденальной зоны для гистологического подтверждения диагноза является обязательным условием при паллиативной операции по поводу рака или нерезецирующей операции при хроническом головчатом панкреатите. При этом выполняют аспирационную, прямую и трепанобиопсию. Проблема интраоперационной биопсии органов билиопанкреатодуоденальной зоны состоит в ложноотрицательных результатах и в риске развития серьезных осложнений.

Цель – показать возможности методов интраоперационной биопсии в морфологической верификации объемных образований билиопанкреатодуоденальной зоны.

Материалы и методы. Проведен анализ интраоперационной биопсии, выполненной 178 больным за период с 2004 по 2014 г. по поводу заболеваний органов билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненных билиарной и дуоденальной обструкцией.

Результаты. В группе аспирационной биопсии из 55 больных в 23 (41,8 %) случаях исследование оказалось неинформативным. У остальных точность аспирационной биопсии составила 85,7 %. Точность трепанобиопсии (n=34) и прямой биопсии (n=89) составила 88,3 и 71,1 % соответственно. Частота ложноотрицательных результатов при аспирационной биопсии, трепанобиопсии и прямой биопсии равнялась 10,7; 11,8 и 18,1 % соответственно. При прямой биопсии метастазов и явной опухолевой ткани во всех 37 случаях получены положительные результаты. Без учета этих случаев количество ложноотрицательных результатов после прямой биопсии (32,6 %) оказалось значительно больше, чем при аспирационной биопсии (p=0,03) и трепанобиопсии (p=0,03). После аспирационной и открытой биопсии осложнений не было. После трепанобиопсии осложнения отмечены в 4 (11,8 %) случаях.

Заключение. При всех указанных методах интраоперационной биопсии образований билиопанкреатодуоденальной зоны возможны ложноотрицательные результаты. При наличии технической возможности предпочтение следует отдавать трепанобиопсии как методу тканевой биопсии. Прямую биопсию лучше применять в случаях очевидного распространения опухоли за пределы капсулы поджелудочной железы и биопсии отдаленных метастазов.

**Ключевые слова:** билиопанкреатодуоденальная зона, объемные образования, методы биопсии, информативность.

**Введение.** Последним этапом уточняющей диагностики объемных образований билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) является гистологическая верификация диагноза [1, 2]. В силу анатомических особенностей органов БПДЗ (тесная связь с магистральными сосудами, забрюшинное расположение анатомических структур) получение морфологического материала до операции затруднено и сопряжено с рисками серьезных осложнений. При обструктивных заболеваниях

БПДЗ перед планируемой лапаротомией морфологическое подтверждение генеза обструкции точней и безопасней можно выполнить во время операции. Из методов забора материала для исследования во время операции применяют аспирационную биопсию (АБ), трепанобиопсию (ТБ) и прямую биопсию объемного образования (ПБ) [3]. АБ и ТБ выполняют иглами разного калибра. Преимуществом ТБ является возможность получения при биопсии среза (столбика) ткани

патологического образования для гистологического исследования. При больших поверхностных опухолях поджелудочной железы (ПЖ) выполняют ПБ. При этом следует учесть, что перифокальный воспалительный процесс при злокачественных новообразованиях может стать причиной неточных результатов инцизионной биопсии [4]. Роль каждого из методов в информативности интраоперационной диагностики, показания к применению до сих пор являются предметами дискуссии в литературе [1, 5].

**Цель исследования.** Показать возможности методов интраоперационной биопсии в морфологической верификации объемных образований БПДЗ.

**Материалы и методы.** В работе проведен анализ интраоперационной биопсии, выполненной 178 больным за период с 2004 по 2014 г. по поводу заболеваний органов БПДЗ, осложненных билиарной и дуоденальной обструкцией. Операции выполнены в хирургическом отделении Коми республиканской больницы г. Сыктывкара. Пациенты были разделены на 3 группы. В первой группе выполнена АБ (55 больных), во второй – ТБ (34 чел.), в третьей – ПБ (89 чел.).

АБ выполняли шприцом объемом 10 мл. Использовали иглы калибра 25G (диаметром 0,5 мм) или 23G (диаметром 0,6 мм). Вводили иглу в ткань увеличенной головки ПЖ из трех разных точек. Затем аспират наносили на стерильное предметное стекло для получения мазка-отпечатка.

ТБ проводили аппаратом Bard Magnum иглой 18G длиной 20 см с вырезкой. Трепан-иглу помещали в устройство для автоматической биопсии. Затем «выстреливали» сердечник иглы с вырезкой. Извлекали полученный столбик ткани цилиндрической формы высотой 2,0 см и диаметром 0,8 мм. При отсутствии кровотечения из пункционного канала выполняли второй забор ткани. Количество полученного материала соответствовало необходимому объему для проведения полноценного гистологического исследования. Ряду больных (n=14) ТБ выполняли под контролем интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ).

ПБ выполняли иссечением ткани железы, измененной патологическим процессом, в

проекции БПДЗ. В группе ПБ в 37 случаях проводили биопсию пораженных тканей, злокачественная природа которых сомнений у хирурга не вызывала (опухолевые конгломераты за пределами капсулы поджелудочной железы, отдаленные метастазы в печень, большой сальник и брюшину). В аналогичной ситуации АБ и ТБ не применяли.

Из дальнейшего анализа исключили случаи доброкачественного заболевания (отсутствие опухолевых клеток в аспирате или биоптате), при которых не удалось проследить судьбу больных в отдаленном периоде.

Для анализа статистической значимости различий между группами и признаков в группах с учетом числа объектов по каждому признаку использовали непараметрический тест  $\chi^2$ -квадрат. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости (p) меньше 0,05. Расчеты выполняли с использованием программы «Биостат 5.8» (2009).

**Результаты.** В группе АБ из 55 больных в 23 (41,8 %) случаях исследование оказалось неинформативным (отсутствие клеток железы или опухоли). Заключение цитолога были следующими: «в пунктате элементы крови» или «в пунктате аморфные массы». У 4 пациентов с доброкачественными заболеваниями проследить судьбу не удалось. Всего в этой группе из анализа были исключены 27 случаев.

В группе больных, которым выполнена ТБ, в отдаленном периоде прослежены все случаи.

В группе ПБ в 6 наблюдениях с гистологическим заключением о доброкачественности процесса в БПДЗ судьбу пациентов проследить не удалось. Также в группе ПБ во всех 37 случаях, которые не вызывали у хирурга сомнения в злокачественности процесса, получены положительные результаты. Поэтому проведен дополнительный анализ подгруппы ПБ, в которой были исключены случаи биопсии явной опухолевой ткани и метастазов (n=46). Результаты примененных методов биопсии БПДЗ представлены в табл. 1.

Сравнительный анализ ложноотрицательных результатов между группами и подгруппой ПБ представлен в табл. 2.

Таблица 1

## Результаты биопсии

Результат исследования	АБ (n=28)	ТБ (n=34)	ПБ (n=83, n*=46)
Истинно положительный	17 (60,7 %)	22 (64,7 %)	59 (71,1 %) 22* (47,8 %*)
Ложноотрицательный	3 (10,7 %)	4 (11,8 %)	15 (18,1%) 15* (32,6%*)
Ложноположительный	1 (3,6 %)	0	0
Истинно отрицательный	7 (25 %)	8 (23,5 %)	9 (10,1 %) 9* (19,6 %*)
Чувствительность	85 %	84,6 %	79,7 % 59,5 %*
Специфичность	87,5 %	100 %	100 % 100 %*
Точность	85,7 %	88,3 %	71,1 % 67,4 %*

**Примечание.** \* – без учета биопсии метастазов и явной опухолевой ткани.

Таблица 2

## Сравнительный анализ ложноотрицательных результатов

Сравниваемые группы и подгруппы		Уровень значимости
АБ – 3 (10,7 %)	ТБ – 4 (11,8 %)	$\chi^2=0,02$ ; p=0,89
АБ – 3 (10,7 %)	ПБ – 15 (18,1 %)	$\chi^2=0,54$ ; p=0,38
ТБ – 4 (11,8 %)	ПБ – 15 (18,1 %)	$\chi^2=0,32$ ; p=0,57
АБ – 3 (10,7 %)	ПБ* – 15 (32,6 %*)	$\chi^2=4,53$ ; p=0,03
ТБ – 4 (11,8 %)	ПБ* – 15 (32,6 %*)	$\chi^2=4,69$ ; p=0,03

**Примечание.** \* – без учета биопсии метастазов и явной опухолевой ткани.

Значимые различия между ложноотрицательными результатами получены при сравнении групп АБ и ТБ с подгруппой ПБ без учета биопсии метастазов и явной опухолевой ткани.

В группах АБ и ПБ осложнений, потребовавших дополнительного лечения и/или удлинивших сроки лечения, не было. Случаи кровотечения во время операции после АБ и ПБ легко контролировались коагуляцией, прошиванием или прижатием места биопсии тупфером. При выполнении ТБ в 4 (11,8 %) случаях отмечены осложнения. В 2 случаях после незамеченной травмы панкреатического протока иглой развились панкреатические свищи с небольшим дебитом. У одного боль-

ного свищ закрылся после рентгенотерапии. Второй пациент был выписан со свищом, который закрылся самостоятельно через 3 мес. В третьем случае после кровотечения с места пункции, которое с трудом было остановлено на операции, образовался инфильтрат брюшной полости. ТБ в этом случае была выполнена под контролем ИОУЗИ. Длительный период лихорадки отмечен в четвертом случае, когда на операции подтекание панкреатического секрета с места биопсии было устранено прошиванием ткани железы. После консервативной терапии указанных осложнений оба пациента выписаны с выздоровлением. Диаметр вирсунгова протока по данным лучевой диагностики у этих больных составлял

5–8 мм. После травмы панкреатического протока мы начали выполнять ТБ под контролем ИОУЗИ. Первые 10 (29,4 %) случаев ТБ под контролем ИОУЗИ были выполнены как этап внедрения методики. Следует учесть, что выполнение ИОУЗИ в нашем учреждении сопряжено с определенными трудностями (доставка аппарата в операционную). Поэтому мы отказались от рутинного применения ИОУЗИ и в последующем выполняли ТБ у 4 больных под ИОУЗИ только при расширении вирсунгова протока более 5 мм (по данным предоперационной лучевой диагностики).

**Обсуждение.** Биопсия объемного образования БПДЗ для гистологического подтверждения диагноза является обязательным условием при паллиативной операции по поводу рака или нерезецирующей операции при хроническом головчатом панкреатите [1, 2, 6]. Морфологическая верификация в этих случаях необходима для дальнейшего прогноза, выявления редких форм опухоли (лимфома, метастазы мелкоклеточного рака, нейроэндокринные опухоли) и хронического панкреатита (аутоиммунный панкреатит), состояний, хорошо контролируемых химиотерапией или патогенетической терапией [1, 7–9].

Наиболее эффективным методом операционной морфологической верификации природы заболевания в нашем исследовании была ТБ, диагностическая точность которой составила 88,3 %. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые сообщают о точности ТБ до 93,5 % [3]. Точность АБ в случаях информативности полученного материала составила 85,7 %, что несколько ниже, чем точность ТБ. Диагностическая точность ПБ составила 71,1 %, что меньше аналогичного показателя АБ и ТБ. Без учета биопсий метастазов и явной опухолевой ткани точность прямой биопсии была еще ниже и составила, по нашим данным, 67,4 %.

Основная проблема любого вида биопсии опухоли состоит в ложноотрицательных результатах. По данным литературы, частота ложноотрицательных результатов интраоперационной биопсии достигает 6,7 %, а при срочном гистологическом исследовании материала – 4 % [2]. В нашем исследовании при

АБ, ТБ и ПБ ложноотрицательные результаты выявлены в 10,7, 11,8 и 18,1 % случаев соответственно без статистически значимых различий. В то же время количество ложноотрицательных результатов в подгруппе ПБ, в которой были исключены случаи биопсии метастазов и явной опухолевой ткани, оказалось значимо выше, чем в группах АБ ( $p=0,03$ ) и ТБ ( $p=0,03$ ).

Несмотря на сравнимые результаты по диагностической точности и количеству ложноотрицательных результатов между ТБ и АБ, следует учесть, что 41,8 % исследований АБ оказались неинформативными. По данным литературы, при АБ до 32 % случаев субстрат для исследования в биоптате отсутствует [10], что снижает ценность данного вида биопсии.

Недостатком любой инвазивной манипуляции является вероятность возникновения серьезных осложнений. Количество осложнений при АБ и ТБ доходит до 4,3 и 0,6 % соответственно [3, 11]. Из осложнений наиболее часто отмечают кровотечения с места пункции и развитие панкреатического свища при попадании пункционной иглы в панкреатический проток [12]. Для улучшения результатов АБ и ТБ предлагают выполнение процедуры под УЗ-навигацией [13, 14]. Считают, что визуальный контроль позволяет избежать травмы воротной вены и расширенного панкреатического протока [13, 14]. По нашим данным, в группе АБ и ПБ осложнений, потребовавших дополнительного лечения и/или удлинивших сроки госпитализации, не отмечено. В группе больных после ТБ отмечено 4 (11,8 %) осложнения. В 3 из 4 случаев осложнений имело место ранение панкреатического протока. После выполнения последующих ТБ при расширении вирсунгова протока под контролем ИОУЗИ осложнений не было.

Визуальный УЗИ-контроль воротной вены не страхует от возникновения кровотечения с места пункции и не может являться профилактикой. Очень трудно фиксировать иглу, которая во время «выстреливания» из аппарата может сместиться. Более того, кровотечение может возникнуть из расширенных притоков воротной вены и порто-портальных венозных коллатералей.

**Заключение.** Таким образом, при всех указанных методах интраоперационной биопсии образований органов билиопанкреатодуоденальной зоны возможны ложноотрицательные результаты. При наличии технической возможности предпочтение следует отдавать наиболее информативной трепаноби-

опсии. Прямую биопсию объемного образования лучше применять в случаях очевидного местного распространения опухоли и биопсии отдаленных метастазов. При расширении вирсунгова протока более 5 мм выполнение трепанобиопсии показано под контролем интраоперационного УЗИ.

## Литература

1. Iglesias-Garcia J., Larino-Noia J., Domínguez-Munoz J.E. When to puncture, when not to puncture: Pancreatic masses. *Endosc. Ultrasound*. 2014; 3 (2): 91–97. DOI: 10.4103/2303-9027.123007.
2. Garcea G., Metcalfe M.S., Berry D.P., Robertson G.S., Lloyd D.M., Dennison A.R. Is intraoperative confirmation of malignancy during pancreaticoduodenectomy mandatory? *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (2): 370–375. DOI: 10.1007/s11605-011-1728-y.
3. Попов С.А., Павловский А.В., Урбанский А.И. Эффективность чрескожной трепанобиопсии в диагностике новообразований поджелудочной железы. *Вестник хирургии*. 2014; 173 (1): 84–88.
4. Erkan M., Hausmann S., Michalski C.W., Schlitter A.M., Fingerle A.A. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer. *Frontiers in Physiology. Gastrointestinal Sciences*. 2012; 3 (Article 389): 1–16. DOI: ORG/10.3389/FPHYS.2012.00389.
5. Iqbal S., Friedel D., Gupta M., Ogden L., Stavropoulos S.N. Endoscopic-Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and the Role of the Cytopathologist in Solid Pancreatic Lesion Diagnosis. *Pathology Research International*. 2012; 17. DOI: 10.1155/2012/317167.
6. Бесов В.А., Баринов Д.В., Смолькина А.В., Белова С.В., Ножкин И.Ю., Комаров А.С., Герасимов Н.А. Панкреатодуоденальная резекция в отделении неотложной хирургии. Современные проблемы науки и образования. 2013; 4. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9882> (дата обращения: 06.02.2017).
7. Fujino Y., Ueda T., Kamigaki T., Takase S., Ajiki T. Impact of gemcitabine on the survival of patients with stage IV pancreatic cancer. *Pancreas*. 2007; 34: 335–339. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31802638.
8. Ying J.E., Zhu L.M., Liu B.X. Developments in metastatic pancreatic cancer: Is gemcitabine still the standard? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (8): 736–745. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.736.
9. Vijayakumar A., Vijayakumar A. Imaging of Focal Autoimmune Pancreatitis and Differentiating It from Pancreatic Cancer. *ISRN Radiology*. 2013. URL: <http://dx.doi.org/10.5402/2013/569489> (дата обращения: 06.02.2017).
10. Kedia P., Gaidhane M., Kahaleh M. Technical advances in endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition for pancreatic cancers: how can we get the best results with EUS-guided fine Needle aspiration? *Clin. Endosc.* 2013; 46: 552–562. DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.552.
11. Matsuyama M., Ishii H., Kuraoka K., Yukisawa S., Kasuga A. Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (15): 2368–2373. DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2368.
12. Keighley M.R.B., Fimls J.M., Thompson H. The place of fine needle aspiration cytology for the intraoperative diagnosis of pancreatic malignancy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1984; 66: 405–408. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2494450> (дата обращения: 06.02.2017).
13. Болдовская Е.А., Наумов А.А. Применение интраоперационной ультразвуковой навигации в хирургии периапулярной области и поджелудочной железы (обзор литературы). *Фундаментальные исследования*. 2011; 7: 243–247. URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26767> (дата обращения: 06.02.2017).
14. Sigel B., Machi J., Ramos J.R., Duarte B., Donahue P.E. The Role of Imaging Ultrasound During Pancreatic Surgery. *Ann. Surg.* 1984; 200 (4): 486–492. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250517> (дата обращения: 06.02.2017).

## ROLE OF OPERATIVE BIOPSY METHODS FOR BILIOPANCREATODUODENAL TUMORS

G.M. Barvanyan<sup>1</sup>, A.P. Vlasov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Komi Republic Hospital, Syktyovkar, Russia;

<sup>2</sup>National Research Mordovia State University, Saransk, Russia

e-mail: bgmee07@yandex.ru

*Biopsy of biliopancreatoduodenal tumors for histological diagnosis validation is an obligatory condition for palliative cancer surgery or non-resecting surgery for chronic bulbous pancreatitis. In such cases, aspiration, direct and Tru-Cut biopsy is performed. The problem of intraoperative biopsy of the biliopancreatoduodenal zone organs is in false negative results and serious complications.*

*The aim of the present paper is to show the possibilities of intraoperative biopsy methods for morphological validation of biliopancreatoduodenal zone tumors.*

*Materials and Methods. The analysis of intraoperative biopsy was performed in 178 patients (in 2004–2014). All the patients had diseases of the biliopancreatoduodenal zone organs, complicated by biliary and duodenal obstruction.*

*Results. In the aspiration biopsy group, in 23 cases (41.8 %) the study was not informative (total number of patients was 55). In other patients, the accuracy of the aspiration biopsy was 85.7 %. The accuracy of Tru-Cut biopsy (n=34) and direct biopsy (n=89) was 88.3 % and 71.1 %, respectively. The incidence of false negative results for aspiration biopsy, Tru-Cut biopsy and direct biopsy was 10.7 %; 11.8 % and 18.1 % respectively. With direct biopsy of metastases and tumor tissue, positive results were obtained in all 37 cases. Without these cases, the number of false negative results after direct biopsy (32.6 %) was significantly higher than after aspiration biopsy (p=0.03) and trucut biopsy (p=0.03). After aspiration and open biopsy no complications were observed. Four (11.8 %) patients developed complications after trucut biopsy.*

*Conclusion. False negative results are possible in all abovementioned methods of intraoperative biopsy. If technically feasible, the preference should be given to trucut biopsy. Open biopsy is better to use in cases of evident malignant dissemination and distant metastasis.*

**Keywords:** biliopancreatoduodenal zone, tumors, biopsy methods, diagnostic value.

### References

1. Iglesias-Garcia J., Larino-Noia J., Domínguez-Munoz J.E. When to puncture, when not to puncture: Pancreatic masses. *Endosc. Ultrasound*. 2014; 3 (2): 91–97. DOI: 10.4103/2303-9027.123007.
2. Garcea G., Metcalfe M.S., Berry D.P., Robertson G.S., Lloyd D.M., Dennison A.R. Is intraoperative confirmation of malignancy during pancreaticoduodenectomy mandatory? *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (2): 370–375. DOI: 10.1007/s11605-011-1728-y.
3. Popov S.A., Pavlovskiy A.V., Urbanskiy A.I. Effektivnost' chreskozhnoy trepanobiopsii v diagnostike novoobrazovaniy podzheludochnoy zhelezy [Effectiveness of percutaneous trepanobiopsy in the diagnosis of pancreatic tumors]. *Vestnik khirurgii*. 2014; 173 (1): 84–88 (in Russian).
4. Erkan M., Hausmann S., Michalski C.W., Schlitter A.M., Fingerle A.A. How fibrosis influences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer. *Frontiers in Physiology. Gastrointestinal Sciences*. 2012; 3 (Article 389): 1–16. DOI: org/10.3389/fphys.2012.00389.
5. Iqbal S., Friedel D., Gupta M., Ogden L., Stavropoulos S.N. Endoscopic-Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and the Role of the Cytopathologist in Solid Pancreatic Lesion Diagnosis. *Pathology Research International*. 2012; 17. DOI: 10.1155/2012/317167.
6. Besov V.A., Barinov D.V., Smol'kina A.V., Belova S.V., Nozhkin I.Yu., Komarov A.S., Gerasimov N.A. Pankreatoduodenal'naya rezektsiya v otdelenii neotlozhnoy khirurgii [Pancreatoduodenectomy in the emergency room]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 4. Available at: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=9882> (accessed: 06.02.2017) (in Russian).
7. Fujino Y., Ueda T., Kamigaki T., Takase S., Ajiki T. Impact of gemcitabine on the survival of patients with stage IV pancreatic cancer. *Pancreas*. 2007; 34: 335–339. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31802638.
8. Ying J.E., Zhu L.M., Liu B.X. Developments in metastatic pancreatic cancer: Is gemcitabine still the standard? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18 (8): 736–745. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.736.



9. Vijayakumar A., Vijayakumar A. Imaging of Focal Autoimmune Pancreatitis and Differentiating It from Pancreatic Cancer. *ISRN Radiology*. 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.5402/2013/569489> (accessed: 06.02.2017).
10. Kedia P., Gaidhane M., Kahaleh M. Technical advances in endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition for pancreatic cancers: how can we get the best results with EUS-guided fine Needle aspiration? *Clin. Endosc.* 2013; 46: 552–562. DOI: 10.5946/ce.2013.46.5.552.
11. Matsuyama M., Ishii H., Kuraoka K., Yukisawa S., Kasuga A. Ultrasound-guided vs endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cancer diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (15): 2368–2373. DOI: 10.3748/wjg.v19.i15.2368.
12. Keighley M.R.B., Fimls J.M., Thompson H. The place of fine needle aspiration cytology for the intraoperative diagnosis of pancreatic malignancy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1984; 66: 405–408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2494450> (accessed: 06.02.2017).
13. Boldovskaya E.A., Naumov A.A. Primenenie intraoperatsionnoy ul'trazvukovoy navigatsii v khirurgii periampulyarnoy oblasti i podzheludochnoy zhelezy (obzor literatury) [Use of intraoperative ultrasound navigation in surgery of periampullary area and pancreas (literature review)]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 7: 243–247. Available at: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26767> (accessed: 06.02.2017) (in Russian).
14. Sigel B., Machi J., Ramos J.R., Duarte B., Donahue P.E. The Role of Imaging Ultrasound During Pancreatic Surgery. *Ann. Surg.* 1984; 200 (4): 486–492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1250517> (accessed: 06.02.2017).

# ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 613.22

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8746

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА: РОЛЬ ОБОГАЩЕННЫХ И ГИПОАЛЛЕРГЕННЫХ ПРОДУКТОВ

Л.И. Захарова, Д.В. Печкуров, Н.С. Кольцова

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Самара, Россия

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

*Цель работы – оценить региональные современные особенности нутритивного статуса детей первых трех лет жизни, выявить основные причины нарушений питания, особенности влияния выявленных отклонений на формирование здоровья детей, возможности своевременной коррекции.*

*Материалы и методы. В рамках Всероссийского межрегионального мультицентрового исследования NUTRIPACK/NUTRILIFE проведено исследование 157 детей раннего возраста в пяти ЛПУ г. Самара, находящихся на грудном, смешанном и искусственном вскармливании. Исключены дети с пищевой аллергией, врожденными пороками развития, наследственными заболеваниями, тяжелой перинатальной патологией. Оценивали показатели физического и нервно-психического развития в динамике, заболевания детей, а также дневники питания с учетом пищевого поведения ребенка.*

*Результаты. Выявлен ранний перевод детей на питание с общего стола, включение в рацион недопустимых по возрасту продуктов, превышение среднего объема питания у каждого 5-го ребенка, что коррелировало с превышением индекса массы тела. Отмечено преобладание коровьего молока в молочном компоненте питания, низкая частота мясного и рыбного прикорма и редкое использование мяса и рыбы на 2–3-м году жизни. У 75 % детей выявлен дисбаланс в углеводном компоненте питания на 2-м и 3-м годах жизни за счет сладостей и простых углеводов; овощи и фрукты ежедневно получают только 40 % детей. Проводилась коррекция питания в беседах с родителями, составлялись индивидуальные меню с учетом социальных, культурных, национальных особенностей семьи.*

*Выводы. В нутритивном статусе детей первых трех лет жизни с большой частотой выявлены нарушения, связанные с неправильным питанием при превышении калорийности и снижении питательной ценности пищи, что требует проведения социально направленной работы амбулаторной службы.*

**Ключевые слова:** дети раннего возраста, проблемы питания, дневники питания, региональные условия.

**Введение.** В России в 2013 г. завершено Всероссийское межрегиональное мультицентровое исследование состояния питания детей от 6 мес. до 3 лет NUTRIPACK/NUTRILIFE (руководители проекта – Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, А.В. Суржик, И.Н. Захарова и др., НЦЗД РАМН, РМАПО) с участием 7 федеральных округов РФ, 20 городов, в т.ч. г. Самара. Анализ рациона проводился с ис-

пользованием таблиц химического состава и калорийности продуктов питания [1] и каталога продуктов детского питания [2]. В настоящем сообщении приводятся данные фрагмента этого исследования по г. Самара.

**Цель исследования.** Оценить региональные современные особенности нутритивного статуса детей первых трех лет жизни, выявить основные причины нарушений

питания, особенности влияния выявленных отклонений на формирование здоровья детей, возможности своевременной коррекции.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в пяти ЛПУ г. Самара в течение 2012 г. по программе NUTRIPACK/NUTRILIFE. Обследуемая группа состояла из 157 чел., которые были разделены на возрастные подгруппы: 6–12, 13–18, 19–24 и 25–36 мес. В группу детей второго полугодия вошли дети на грудном, смешанном и искусственном вскармливании. Критерии исключения: дети, находящиеся на специализированных лечебных смесях по поводу пищевой аллергии, наследственных заболеваний, а также дети с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями (ПП ЦНС, целиакия и др.).

У детей оценивали антропометрические показатели с интерпретацией результатов по Российским центильным стандартам, общий соматический статус, семейный анамнез и анамнез ребёнка. Проводили инструктаж матерей по заполнению подробного дневника рациона питания, пищевого поведения ребёнка. В дневнике питания учитывались: день недели, время дня и наименование приёма пищи, способ приготовления пищи (готовое питание промышленного производства, домашнее приготовление детской пищи, питание с общего стола), место приёма пищи, а также компоненты питания и их вес, количество воды.

**Результаты и обсуждение.** В процессе работы мы выявили ряд типичных ошибок в организации питания детей раннего возраста.

Прежде всего это перевод ребёнка в возрасте 1,0–1,5 года на общий «семейный» стол. Так, использование «недетских» продуктов уже на втором году жизни отмечено в 15 % случаев (пицца, пельмени, сосиски, шоколад, реже – чипсы, майонез, кетчуп, газированные напитки).

Превышение среднего объёма питания или питание по верхней границе нормы выявлено у 20 % детей второго полугодия и 27 % детей второго года жизни. У 27 % детей в конце первого года жизни, 25 % детей в конце второго года жизни, 22,7 % в конце третьего года жизни это приводило к физическому развитию, которое можно оценить как

избыточное (превышение по массе тела более 2 стандартных отклонений). Обсуждая причины такого варианта физического развития, мы выявили также роль ночного кормления, проводимого в полном объёме дополнительно к дневному питанию. В то же время известно, что закладка адипоцитов наиболее активна в конце первого года жизни, и это может быть морфологической предпосылкой к повышению индекса массы тела за счёт жирового компонента в периоды активного липосинтеза, особенно в препубертатном периоде [3]. Таким образом, рациональное питание в раннем возрасте без превышения объёма – это и первичная профилактика ожирения в более старшем возрасте.

Изучая молочный компонент в питании детей раннего возраста (кроме грудного молока), мы выявили большую частоту использования коровьего молока (как самостоятельного питания, а также для приготовления каш и других блюд) и редкое применение обогащённых детских продуктов из группы адаптированного «детского молочка». Так, у детей старше года «детское молочко» («Малютка» 3, 4 и др.) не использовалось на втором году жизни в 71 % случаев, на третьем году жизни – у 91 % обследуемых. Таким образом, блюда приготавливались в основном на коровьем молоке. В то же время известна негативная связь между использованием коровьего молока и обеспеченностью железом в возрасте 9–12 мес. В этом плане необходимо отметить выигранный по содержанию Fe, Zn, Cu, I, C, B6, Bc состав инновационной адаптированной смеси для детей старше года «Малютка» 3, 4. Кроме того, эти смеси содержат белок высокого качества, обогащены длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (в 9 раз больше, чем в коровьем молоке), нуклеотидами, L-карнитинном, холином, пребиотическим комплексом короткоцепочечных ГОС и длинноцепочечных ФОС.

Анализируя трансформацию прикорма, мы выявили низкую частоту использования мяса во втором полугодии (у 25,5 % детей – никогда, у 55,6 % – редко), а также на втором и третьем годах жизни (у 75 и 77,5 % детей соответственно). Ежедневное потребление

фруктов и овощей детьми второго полугодия жизни составляло 60–70 %, а на втором и третьем годах жизни снижалось в отношении овощей до 46 и 30,5 %. В то же время частота использования сладостей (регулярно!) была очень высокой уже во втором полугодии жизни (51 %) и увеличивалась на втором году жизни до 76 %, а на третьем – до 80 % .

Анализируя структуру питания по белкам, жирам, углеводам в суточном калораже, мы выявили разбалансированность питания в виде повышенной квоты белков и жиров уже на втором году жизни. Доля углеводов была снижена за счёт сложных углеводов. Таким образом, мы увидели раннюю предпосылку для возможного развития метаболического синдрома уже в этом возрасте.

Оценивая отношение мам к питанию детей раннего возраста, мы установили, что только 30 % женщин сомневаются в его правильности у собственных детей. Это открывает проблему недостаточного участия врачей-педиатров в формировании знаний родителей по вопросам рационального питания детей второго и третьего годов жизни.

Учитывая, что у 5–15 % детей из семей без атопической отягощённости манифестация пищевой аллергии происходит при переводе ребёнка на искусственное вскармливание [4, 5], в беседах с родителями мы подчёркивали целесообразность начала искусственного вскармливания с гипоаллергенных смесей. Такая же рекомендация справедлива для начала прикорма [6, 7]. В этом плане хорошо себя зарекомендовала смесь Premium-класса «Нутрилон Гипоаллергенный» с комплексом PronutriPlus.

**Заключение.** Проведённое исследование было учтено при создании проекта Научно-практической программы по оптимизации питания детей в возрасте 1–3 лет в РФ. Обоснована необходимость образовательного стандарта для родителей, доступного для ознакомления и выполнения. Врачи-педиатры, учреждения первичного звена здравоохранения должны более активно участвовать в формировании пищевого рациона детей раннего возраста с учётом показателей физического развития и новых данных о трансформации молочного компонента в возрастной динамике.

## Литература

1. Скурихина И.М., Тутельяна В.А. Таблицы химического состава и калорийности питания. М.: ДеЛи принт, 2007. 276.
2. Боровик Т.Э. Продукты питания детей раннего возраста: каталог. М.; 2011. 563.
3. Захарова Л.И., Печуров Д.В., Кольцова Н.С. Амбулаторная неонатология. Формирование здоровья ребёнка первого года жизни: практическое руководство для врачей-педиатров первичного звена здравоохранения, врачей общей практики, семейных врачей. Самара: ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России; 2014. 254.
4. Moro G. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch. of child. 2006; 91: 814–819.
5. Arslanoglu S. Early dietary intervention with a mixture of prebiotics oligosaccharides incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life. J. Nutr. 2008; 138: 1091–1095.
6. Елкина Т.Н., Сузовикина Е.А., Грибанова О.А. Вопросы детской диетологии. 2007; 5 (2): 60–64.
7. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Степина Н.А. Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (1): 36–42.

## REGIONAL PROBLEMS OF CHILD NUTRITION: ENRICHED AND HYPOALLERGENIC PRODUCTS

L.I. Zakharova, D.V. Pechkurov, N.S. Kol'tsova

Samara State Medical University, Ministry of Health, Samara, Russia

e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru

*The aim of the paper is to evaluate regional modern peculiarities of the nutritional status in infants (since birth up to 3 years old), to identify the main causes of malnutrition and its influence on infant's health, and to emphasize its correctability.*

*Materials and Methods.* As a part of All-Russian Interregional Multicentre Study NUTRIPACK/NUTRILIFE, 157 infants were examined in 5 health facilities in Samara. Infants received breastfeeding, mixed feeding and bottle-feeding. Children with food allergies, congenital malformations, hereditary diseases, and severe perinatal pathology were excluded. The authors estimated the indicators of physical and neuropsychic development in dynamics, infant's diseases, as well as food diaries and infant's eating behavior.

*Results.* The study revealed early transfer of infants to an unmeasured diet, daily intake of unacceptable products, excessive average food intake in every 5<sup>th</sup> infant, and, thus, excess of body mass index. The authors observed the predominance of cow's milk in daily nutrition, low frequency of meat and fish in supplemental feeding and rare use of meat and fish in the diet of 2–3-year-olders. The authors revealed imbalance in the carbohydrate nutrition component in 75 % of 2–3-year-olders, because of sweets and simple carbohydrates. Only 40 % of children were given fruits and vegetables on a daily basis. During individual counseling with parents the authors tried to correct the infant's daily nutrition, taking into account social, cultural, and national family peculiarities.

*Conclusion.* Nutritional status of infants showed great violations, associated with malnutrition, excess of calorie intake, and decrease in nutritional value of foods. All these problems require socially oriented work of the outpatient service.

**Keywords:** infants, nutrition problems, food diaries, regional conditions.

### References

1. Skurikhina I.M., Tutel'yana V.A. *Tablitsy khimicheskogo sostava i kaloriynosti pitaniya* [Tables of chemical composition and caloric value]. Moscow: DeLi print; 2007. 276 (in Russian).
2. Borovik T.E. *Produkty pitaniya detey rannego vozrasta: katalog* [Food products for infants: catalogue]. Moscow; 2011 (in Russian).
3. Zakharova L.I., Pechkurov D.V., Kol'tsova N.S. *Ambulatornaya neonatologiya. Formirovanie zdorov'ya rebenka pervogo goda zhizni: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey-pediatrov pervichnogo zvena zdravookhraneniya, vrachey obshchey praktiki, semeynykh vrachey* [Outpatient neonatology. Formation of baby's health: Practical guideline for pediatricians of primary care settings, general practitioners, and family doctors]. Samara: GBOU VPO «SamGMU» Minzdrava Rossii; 2014. 254 (in Russian).
4. Moro G. A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age [A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age]. *Arch. of child.* 2006; 91: 814–819.
5. Arslanoglu S. Early dietary intervention with a mixture of prebiotics oligosaccharides incidence of allergic manifestations and infections during the first two years of life [A mixture of prebiotics oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age]. *J. Nutr.* 2008; 138: 1091–1095 (in Russian).
6. Elkina T.N., Surovikina E.A., Griбанова O.A. *Voprosy detskoj dietologii* [Problems of child dietology]. 2007; 5 (2): 60–64 (in Russian).
7. Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A., Stepina N.A. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Problems of modern pediatrics]. 2010; 9 (1): 36–42 (in Russian).

УДК 613.628.5+613.86:614.256.5  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8747

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОГИГИЕНЫ В СИСТЕМЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА, РАБОТАЮЩЕГО С БОЛЬНЫМИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ И ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ОКРУЖАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Л.Н. Гуменюк, Е.В. Сарчук

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет  
им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

e-mail: lesya\_gumenyuk@mail.ru

*Одно из первых мест по риску возникновения синдрома профессионального выгорания занимает квалифицированный средний медицинский персонал.*

*Цель работы – разработка системы лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению профессиональной дезадаптации среднего медицинского персонала, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, на основе изучения факторов и особенностей ее формирования.*

*Материалы и методы. Осуществлено комплексное психодиагностическое (опросник «Уровень профессиональной дезадаптации») и социологическое (раздаточное анкетирование) обследование 110 медицинских сестер, работающих с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями (вирус иммунодефицита человека, туберкулез легких, гепатит В, С), с признаками профессиональной деформации.*

*Результаты. Высокий уровень дезадаптации имели 46,6 % медицинских сестер; выраженный – 43,3 %; умеренный уровень профессиональной деформации зарегистрирован у 10,1 % лиц. Общими симптомами профессиональной дезадаптации установлены эмоциональный вакуум, хроническая усталость, астеническая бескомпромиссность, снижение способности к состраданию и сопереживанию, ослабление партнерских интеракций, самоизоляция, некооперативность, появление химических и нехимических аддикций. Специфическими симптомами, характеризующими профессиональную дезадаптацию, верифицированы: изменение паттернов высших эмоциональных форм поведения, появление аутоагрессивных интрапунитивных и экстрапунитивных реакций, стыд и стеснительность, снижение профессиональной компетенции и кризис служебного поведения, расстройства пищевого поведения в виде колебаний аппетита и вкусовых предпочтений, сексуальные дисфункции.*

*Выводы. Предложена система лечебно-профилактических мероприятий для среднего медицинского персонала, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, базирующаяся на биопсихосоциальной концепции здоровья, социальной и биологической сущности труда, специфических особенностях профессиональной деятельности данного контингента. Основными принципами определены: мультидисциплинарность, системность, комплексность, дифференцированность, последовательность, вовлеченность. Система лечебно-профилактических мероприятий включает в себя три блока: организационно-методический, гигиену производственных отношений и психогигиенический. Реализация психогигиенических мероприятий осуществляется в двух взаимодополняющих направлениях: социальном и индивидуальном.*

**Ключевые слова:** психогигиена, гигиена труда, профессиональная деформация, средний медицинский персонал.

**Введение.** Одно из первых мест по риску возникновения синдрома профессионального выгорания занимает квалифицированный

средний медицинский персонал (СМП) [1–5]. Многочисленные стрессовые факторы, присутствующие современной окружающей среде сест-

ринского персонала, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, оказывают негативное влияние как на состояние здоровья СМП, так и на его профессиональную деятельность, формируя профессиональную дезадаптацию (ПД), в основе которой лежат негативные сдвиги психической сферы и психологических свойств личности [6, 7]. Поэтому именно эта профессия требует постоянной интенсивной рефлексии на содержание предмета своей деятельности, что, по мнению современных авторов, и является одним из источников стрессогенности [8, 9].

**Цель исследования.** Разработка системы лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению профессиональной дезадаптации у СМП, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, на основе изучения факторов и особенностей ее формирования.

**Материалы и методы.** На основании информированного согласия в соответствии со стандартами Этического комитета Российской Федерации осуществлено обследование 110 медицинских сестер, работающих с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями (вирус иммунодефицита человека, туберкулез легких, гепатит В, С), у которых была выявлена профессиональная деформация. Обследованные находились в возрастном диапазоне от 27 до 50 лет. Средний возраст СМП составил  $44,2 \pm 1,2$  года. Изучение распределения по возрастным группам показало преобладание лиц в возрасте от 33 до 44 лет (59,1 %). На момент исследования большинство женщин (66,2 %) находились в супружеских отношениях.

Методологической базой исследования являлся психодиагностический (опросник «Уровень профессиональной дезадаптации» О.Н. Родиной, М.А. Дмитриевой) и социологический методы (раздаточное анкетирование). В качестве инструментария применена «Анкета исследования СМП с признаками профессиональной дезадаптации», содержащая 88 признаков (дескрипторов), относящихся к 11 тематическим блокам и охватывающая:

1) структуру профессиональной дезадаптации; 2) социально-демографические данные СМП; 3) индивидуально-личностные особенности СМП; 4) образ жизни; 5) сведения об информированности о профессиональных вредностях и их влиянии на психическое и соматическое здоровье; 6) организационные особенности профессиональной деятельности; 7) санитарно-гигиенические условия труда; 8) факторы трудового процесса (на основании Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда»); 9) сведения о медико-деонтологической культуре коллектива; 10) психосоциальные условия профессиональной деятельности; 11) особенности отношений в диаде «врач – медицинская сестра».

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведенного анализа выявлено, что высокий уровень дезадаптации имели 46,6 % медицинских сестер; выраженный – 43,3 %; умеренный уровень ПД зарегистрирован у 13,3 % лиц. При этом наиболее высокие значения отмечались по показателям когнитивных (снижение мотивации деятельности, социального взаимодействия), эмоциональных (ухудшение самочувствия, эмоциональные сдвиги, ощущение усталости), соматовегетативных (дисфункциональные вегетативные реакции) и поведенческих (нарушение цикла «сон-бодрствование», снижение общей активности) нарушений. При изучении содержательного наполнения признаков профессиональной дезадаптации СМП, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, выделены общие и специфические особенности, присущие данному контингенту. Общими симптомами профессиональной дезадаптации являются эмоциональный вакуум, хроническая усталость, астеническая бескомпромиссность, снижение способности к состраданию и сопереживанию, ослабление партнерских интеракций, самоизоляция, некооперативность, появление химических и нехимических аддикций (кофеинсодержащие продукты, никотин, алкоголь, пищевые излишества). Специфическими симптомами, характеризующими ПД, верифици-

рованы: изменение паттернов высших эмоциональных форм поведения (утрата чувства юмора, неуместный сарказм, жестокая ирония); появление аутоагрессивных интрапунитивных (чувство вины, самообвинения, неполноценности) и экстрапунитивных (гнев, обида, повышенная раздражительность) реакций; стыд и стеснительность, снижение профессиональной компетенции и кризис служебного рвения, расстройства пищевого поведения в виде колебаний аппетита и вкусовых предпочтений, сексуальные дисфункции.

С использованием системного подхода на основе обобщения литературных данных и результатов собственного исследования разработана система лечебно-профилактических мероприятий (СЛПМ) для СМП, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, базирующаяся на биопсихосоциальной концепции здоровья, социальной и биологической сущности труда, специфических особенностях профессиональной деятельности данного контингента.

Основными принципами СЛПМ для СМП, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, определены: мультидисциплинарность, системность, комплексность, дифференцированность, последовательность, вовлеченность. СЛПМ включает в себя три блока: организационно-методический, гигиену производственных отношений и психогигиенический.

Значимыми для оптимизации деятельности СМП, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, являются следующие организационно-методические мероприятия: модернизация деятельности подразделения, совершенствование медико-деонтологической культуры, рациональная кадровая политика. Немаловажным является также внедрение мероприятий по развитию и совершенствованию кадрового потенциала: совершенствование правовой базы системы управления персоналом; активизация вовлеченности СМП в работу профсоюзной организации учреждения с целью балансирования, эффективного разрешения

трудовых споров и конфликтов, отношений между сотрудниками и администрацией; четкое соблюдение трудового законодательства и обеспечение его прозрачности; неукоснительное соблюдение должностного расписания и соответствия объемов работы наличному кадровому составу, своевременное заполнение «вакуума» вакантных должностей; равномерное распределение руководителями подразделений функциональных обязанностей, ежедневных заданий и поручений между членами трудового коллектива; формирование трудового альянса на условиях двусторонних взаимодействий администрации и сотрудников, направленных на поддержку системы моральных поощрений и преодоление кризисов неуверенности в смысле конкретной профессиональной деятельности; развитие корпоративного сотрудничества; регуляция обмена служебной и внеслужебной информацией, содействующей укреплению морального климата, обеспечению открытости общения и свободного ознакомления с документами делопроизводства, доступ к которым не ограничен законодательством; соблюдение принципов равных возможностей и перспектив служебного роста, поощрение прозрачности механизмов социальных лестниц и социальных лифтов; создание на основе функциональных обязанностей структурированных паттернов взаимодействия сотрудников подразделения; повышение квалификации по специальности в соответствии с принципами всеобщности, обязательности, непрерывности; использование эффективных нематериальных механизмов мотивации и стимуляции труда СМП посредством морального поощрения, публичного вынесения благодарности.

Приоритетными направлениями блока гигиены производственных отношений следует считать следующие: проведение тщательного и строгого профессионального отбора с использованием психодиагностического и физиологического инструментария; формирование установок здорового образа жизни как критерия оценки профессиональной деятельности медицинского персонала; формирование культуры профессионального здоровья; оценка риска возникновения про-



фессиональной патологии на основании комплексного подхода к изучению личности СМП; соблюдение санитарно-гигиенических условий труда в соответствии с аттестацией рабочих мест, обеспечивающее профилактику опасного действия факторов производственной среды на соматическое здоровье; формирование навыков практического использования инструкций и рекомендаций для работы с особо опасными заболеваниями; разработка и внедрение эффективных психосоциальных, психофизиологических и эстетических условий труда с учетом содержания деятельности СМП, обеспечивающих профилактику опасного действия факторов трудового процесса на психоэмоциональное состояние персонала; рациональная организация рабочего времени с эффективным использованием регламентированного коллективным договором режима труда и отдыха; повышение коэффициента полезного действия каждого сотрудника при максимальном сохранении его соматического и психического здоровья; распределение ответственности между всеми членами коллектива и дифференцированная оценка результатов; проведение мультидисциплинарных исследований параметров профессионального здоровья, базирующихся на социальной и биологической сущности труда, с целью выявления особенностей деятельности СМП (факторов трудового процесса – тяжесть, напряженность, опасность, социально-экономические условия), оказывающих негативное воздействие на профессиональное здоровье; формирование системы динамического мониторинга соматического и психического состояния СМП, результаты которого необходимо учитывать при разработке алгоритма профилактических и коррекционных мероприятий на личностном и микросоциальном уровнях (профессионально-групповом, управленческом); научное обоснование и разработка дифференцированных (индивидуальных) психогигиенических и психопрофилактических программ, направленных на оптимизацию условий труда и предупреждение профессиональной деформации/дезадаптации; повышение внутренней профессиональной мотивации СМП; создание условий для пси-

хоэмоциональной разрядки (введение в штат медицинского психолога, организация комнаты отдыха, внедрение сенсорной комнаты), снятия рабочего напряжения и поддержания психического и физического здоровья СМП; разработка и внедрение оптимальных адаптационных программ для молодых специалистов; при необходимости уменьшение продолжительности рабочего времени, предоставление сокращенной рабочей недели для специалистов со стажем; проведение групповых (коллективных) лечебно-оздоровительных и профилактических мероприятий.

Реализация психогигиенических мероприятий осуществляется в двух взаимодополняющих направлениях (социальном и индивидуальном), оказывающих воздействие на информационном, эмоциональном, конативном и личностном уровнях.

Психогигиенические мероприятия заключаются в изучении психических воздействий на СМП, работающий с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, свойств психики СМП, предупреждении психогенных и психосоматических заболеваний. Основной целью социальной психогигиены является улучшение психогигиенических условий труда, способствующих личностно-профессиональному росту сотрудников и препятствующих личностной деформации. К задачам социальной психогигиены относятся следующие: обеспечение комфортных психосоциальных условий в коллективе, внедрение здоровьесберегающих технологий, направленных на повышение качества жизни СМП; формирование социально-психологической компетенции и повышение коммуникативных навыков, потенцирование доверительного общения, формирование мотивации к сотрудничеству в диаде «врач – медицинская сестра» в сторону придания большей значимости СМП и расширения сфер компетентности. Необходимо организовывать конференции и информационно-обучающие семинары, внедрять работу в балинтовских группах, проводить тренинги социальных навыков.

В рамках индивидуальной психогигиены осуществляются общие (психогигиена труда) и специфические (психогигиена профессио-

нальной патологии) психогигиенические мероприятия. Задачами общей психогигиены являются: повышение уровня самооценки, рост и самоактуализация личности; формирование асертивности (утвердительно-поведения), открытости и экспрессивности в социальных ситуациях, коррекция и реконструкция системы убеждений, формирование рациональной системы установок (эмоционально-когнитивных связей), совладание и преодоление стрессовых реакций (повышение уровня самообладания в критических ситуациях). С целью формирования психогигиенических знаний, обучения психогигиеническим навыкам и вовлечения в процесс активного изменения собственного поведения (формирование новых адаптивных психологических установок) у СМП используются: когнитивно ориентированная психообразовательная программа, аутогенная тренировка. Когнитивно ориентированная психообразовательная программа базируется на позиции И. Волша, согласно которой фокусом воздействия является «обучение людей способам и стратегиям совладания с их психологическими проблемами, способным редуцировать стресс и предупреждать возможные рецидивы», и представляет собой комплексное использование информационных, обучающих и тренировочных воздействий. Занятия проводятся в рамках *single model* по принципу тематического семинара с использованием мини-лекций о необходимости формирования активной жизненной позиции по отношению к своему здоровью, о роли здорового образа жизни (личной гигиены, рационального режима труда и отдыха, рационального питания, оптимального двигательного режима, полноценного сна, отказа от вредных привычек) в процессе жизнедеятельности, его влиянии на социальную, эмоциональную и поведенческую сферы функционирования, о физиологических аспектах стресса; дидактических презентаций, дискуссий, групповых упражнений, ролевых игр. Аутогенная тренировка (J. Schultz) направлена на овладение навыками саморегуляции и способствует оптимизации психофизиологических параметров, повышению стрессоустойчивости. Групповая психотерапия спо-

собствует актуализации потенциала личностного роста, изменению жизни, трансформации межличностных отношений, разрешению семейных проблем, поддержанию самооценки.

Специфическая психогигиена направлена на выявление, преодоление и раннюю профилактику профессиональной патологии (профессиональной дезадаптации, эмоционального выгорания, профессиональной деформации, аффективных расстройств). Для профилактики профессиональной патологии применяется аутогенная тренировка, прогрессивная мышечно-диафрагмальная релаксация по Джекобсону, когнитивно-бихевиоральная и групповая патогенетическая психотерапия, коммуникативный тренинг. Аутогенная тренировка (J. Schultz) направлена на овладение навыками саморегуляции вегетативных, аффективных реакций и способствует оптимизации психофизиологических параметров, снижению симптомов астении. Когнитивно-бихевиоральная терапия используется с целью исправления когнитивных искажений и дезорганизующих убеждений СМП (применяется терапевтическая техника, предусматривающая составление плана деятельности (A. Beck), тренинг *problem solving* и *coping skills*, рационально-эмотивная терапия (A. Ellis)). Основным механизмом терапевтического действия групповой патогенетической психотерапии является корригирующий эмоциональный опыт, конфронтация и научение. Занятия включают групповую дискуссию, социограмму, разыгрывание ролевых ситуаций «неудовлетворенность», «обида», проективные рисунки «я в будущем», «три желания», психогимнастику. Для успешной реализации психогигиенических мероприятий необходимо тесное сотрудничество врачей-гигиенистов с медицинскими психологами и социальными работниками.

#### **Выводы:**

1. С использованием системного подхода на основе обобщения литературных данных и результатов собственного исследования предложена система лечебно-профилактических мероприятий для СМП, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, базирующаяся на биопсихо-

социальной концепции здоровья, социальной и биологической сущности труда, специфических особенностях профессиональной деятельности данного контингента. Основными принципами СЛМП для среднего медицинского персонала, работающего с больными социально значимыми и представляющими опасность для окружающих заболеваниями, определены мультидисциплинарность, сис-

темность, комплексность, дифференцированность, последовательность, вовлеченность.

2. Система лечебно-профилактических мероприятий включает в себя три блока: организационно-методический, гигиену производственных отношений и психогигиенический. Реализация психогигиенических мероприятий осуществляется в двух взаимодополняющих направлениях: социальном и индивидуальном.

### Литература

1. Петрова Н.Г., Брацлавский В.Б., Погосян С.Г. Синдром эмоционального выгорания у среднего медицинского персонала. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (2): 452–452.
2. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер; 2008. 336.
3. Измеров Н.Ф., ред. Профессиональная патология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 784.
4. Арлукевич И.В., Вяткина Н.Ю., Ефименко С.А. Преодоление синдрома эмоционального выгорания у работников среднего медицинского персонала. *Социология медицины*. 2013; 1 (22): 39–41.
5. Бектасова М.В., Капцов В.А., Шенарев А.А. Распространенность и характеристика синдрома «эмоционального выгорания» у медицинского персонала онкологических, фтизиатрических учреждений Приморского края. *Гигиена и санитария*. 2012; 5: 60–62.
6. Погосян С.Г. Здоровье среднего медицинского персонала и влияющие на него факторы. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015; 23 (6): 24–27.
7. Балахонов А.В., Белов В.Г., Пятибрат Е.Д., Пятибрат А.О. Эмоциональное выгорание у медицинских работников как предпосылка астенизации и психосоматической патологии. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2009; 3: 57–71.
8. Засеева И.В., Тамров А.С. Сравнительный анализ синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер отделения анестезиологии и реанимации в условиях региона. *Фундаментальные исследования*. 2013; 6 (1): 184–188.
9. Уварова Г.Н. Психологическая структура проявлений профессиональной деформации личности медицинских сестер разных специализаций. *Вестник университета (Государственный университет управления)*. 2012; 13 (1): 332–335.

## PECULIARITIES OF PSYCHOHYGIENE IN THE SYSTEM OF MEDICAL AND PREVENTIVE MEASURES OF PROFESSIONAL MALADJUSTMENT OF PARAMEDICAL PERSONNEL WHO WORK WITH PATIENTS SUFFERING FROM SOCIALLY SIGNIFICANT AND HAZARDOUS DISEASES

L.N. Gumenyuk, E.V. Sarchuk

*Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

e-mail: lesya\_gumenyuk@mail.ru

*The qualified paramedical personnel have the highest risk of the professional burnout syndrome. The objective of the work is to develop a system of special measures in order to prevent professional maladjustment of the paramedical personnel working with patients suffering from socially significant and hazardous diseases. For this purpose it is necessary to analyze the factors and peculiarities of the above-mentioned system.*

*Materials and Methods.* The authors conducted a complex psychodiagnostic (questionnaire "Level of professional disadaptation") and sociological (handout questionnaires) survey of 110 nurses working with patients suffering from socially significant and hazardous diseases (human immunodeficiency virus, pulmonary tuberculosis, viral hepatitis type B and C). The paramedical personnel had various signs of professional burnout.

*Results.* High level of maladjustment was found in 46.6 % of nurses; profound level was observed in 43.3 %; moderate level of professional burnout was registered in 13.3 %. Among the common symptoms of professional maladjustment are the following ones: emotional emptiness, chronic fatigue, asthenic uncompromising, reduced compassion and empathy, weakened partner interactions, self-isolation, noncooperativity, chemical and non-chemical addictions. Specific symptoms characterizing professional maladjustment are: changing patterns of emotional behavior; autoaggressive intropunitive and extrapunitive reactions, shame and shyness, decline in professional competence and crisis of professional zeal, eating habit disorders (e.g. fluctuations in appetite and taste preferences), and sexual dysfunctions.

*Conclusion.* A system of therapeutic and preventive measures was suggested for paramedical personnel working with patients suffering from socially significant and hazardous diseases. This system was based on the biopsychosocial health model, social and biological labour essentials, and peculiarities of paramedical workers. The authors defined the main principles of this system, such as multidisciplinary approach, integration, differentiation, consistence, and involvement. The system of medical and preventive measures included three blocks: organization and methodology, hygiene of labour-management relations and psychohygiene. The implementation of psychohygienic measures is carried out in two mutually complementary areas: social and individual.

**Keywords:** psychohygiene, occupational hygiene, professional burnout, paramedical personnel.

## References

1. Petrova N.G., Bratslavskiy V.B., Pogosyan S.G. Sindrom emotsional'nogo vygoraniya u srednego meditsinskogo personala [Burnout syndrome amongst nursing staff]. *Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke.* 2016; 18 (2): 452–452 (in Russian).
2. Vodop'yanova N.E., Starchenkova E.S. *Sindrom vygoraniya: diagnostika i profilaktika* [Burnout syndrome: diagnosis and prevention]. St. Petersburg: Piter; 2008. 336 (in Russian).
3. Izmerov N.F., red. *Professional'naya patologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Professional maladjustment: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 784 (in Russian).
4. Arlukevich I.V., Vyatkina N.Yu., Efimenko S.A. Preodolenie sindroma emotsional'nogo vygoraniya u rabotnikov srednego meditsinskogo personala [Overcoming emotional burn-out syndrome in paramedical personnel]. *Sotsiologiya meditsiny.* 2013; 1 (22): 39–41 (in Russian).
5. Bektasova M.V., Kaptsov V.A., Sheparev A.A. Rasprostranennost' i kharakteristika sindroma «emotsional'nogo vygoraniya» u meditsinskogo personala onkologicheskikh, ftiziatricheskikh uchrezhdeniy Primorskogo kraya [Prevalence and characteristics of the burn-out syndrome in medical staff of cancer and tuberculous departments (Primorsky Krai)]. *Gigiena i sanitariya.* 2012; 5: 60–62 (in Russian).
6. Pogosyan S.G. Zdorov'e srednego meditsinskogo personala i vliyayushchie na nego faktory [Health of paramedical personnel and impacting factors]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny.* 2015; 23 (6): 24–27 (in Russian).
7. Balakhonov A.V., Belov V.G., Pyatibrat E.D., Pyatibrat A.O. Emotsional'noe vygoranie u meditsinskikh rabotnikov kak predposylka astenizatsii i psikhosomaticheskoy patologii [Emotional burn-out in medical workers as a reason for psychosomatic pathology]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta.* 2009; 3: 57–71 (in Russian).
8. Zaseeva I.V., Tatrov A.S. Sravnitel'nyy analiz sindroma emotsional'nogo vygoraniya u vrachey i meditsinskikh sester otdeleniya anesteziologii i reanimatsii v usloviyakh regiona [Comparative analysis of emotional burnout syndrome in physicians and nurses of anaesthesiology and reanimation department]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2013; 6 (1): 184–188 (in Russian).
9. Uvarova G.N. Psikhologicheskaya struktura proyavleniy professional'noy deformatsii lichnosti meditsinskikh sester raznykh spetsializatsiy [Psychological structure of professional maladjustment in different groups of paramedical personnel]. *Vestnik universiteta (Gosudarstvennyy universitet upravleniya).* 2012; 13 (1): 332–335 (in Russian).

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616-008:[612.015.38+612.423]  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8748

## ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НЕВРОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЛОГИИ\*

Я.М. Песин<sup>1</sup>, Ю.И. Бородин<sup>2</sup>, Н.П. Бгатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

<sup>2</sup>НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –  
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения РАН», г. Новосибирск, Россия

e-mail: pesin49@yandex.com

*Цель исследования – изучить особенности нейрогуморальной регуляции углеводного обмена на различных стадиях сахарного диабета.*

*Материалы и методы.* Создана модель сахарного диабета путем введения в организм животных 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида. Биохимические показатели углеводного обмена (кортизол, С-пептид и глюкоза) были изучены у 82 здоровых людей, 27 больных с ишемическим инфарктом мозга в острой фазе и острой фазе течения заболевания, 89 больных сахарным диабетом 1 типа детей, находящихся на пожизненной инсулинотерапии.

*Результаты.* При стрессе наблюдается прирост кортизола и С-пептида, снижение концентрации глюкозы в крови. При дистрессе секреция кортизола снижается, а выработка С-пептида и концентрация глюкозы в крови повышаются.

*Заключение.* Причина сахарного диабета – сбой в работе саморегулирующихся механизмов углеводного обмена, к которому приводит дисрегуляторная патология вегетативной нервной системы, проявляющаяся антагонизмом между адреналином и кортизолом, инсулином и кортизолом. Инсулинотерапия снижает секрецию инсулина и повышает концентрацию кортизола, которая зависит от суточной дозы инсулина. У здоровых людей чем меньше концентрация глюкозы, тем ниже уровень С-пептида в крови.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, стресс, вегетативная, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и лимфатическая системы.

**Введение.** С 1923 г. с помощью инсулина спасают и продлевают жизнь больным сахарным диабетом (СД), но при этом качество жизни пациентов не улучшилось, и диабет по сей день признается неизлечимым. Острота проблемы обусловлена астрономическим ростом заболеваемости и развитием осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти [1, 2].

В литературе не рассматриваются при-

чины сбоя в работе саморегулирующихся механизмов углеводного обмена при СД. К факторам, провоцирующим заболевание, относят острый или хронический стресс, перенесенную в первые годы жизни перинатальную энцефалопатию, физические травмы, аутоиммунные и сосудистые нарушения, ожирение, бактериальные и вирусные инфекции, наследственную предрасположенность [3–7].

Все экспериментальные работы, посвященные механизмам развития СД, рассматривают его только в аспекте панкреатической теории. Суть всех предлагаемых методов по созданию экспериментальной модели сахарного диабета одна: используя физические,

\* Финансовая поддержка выполнения исследовательской работы обеспечивалась за счет грантов Министерства образования и науки Кыргызской Республики в 2013–2015 гг. и спонсорами О. Шерешковым, И. Чудиновым, М. Рудовой.

химические или биологические способы, нарушить секрецию инсулина  $\beta$ -клетками [8–11]. Вместе с тем клинические наблюдения не согласуются с парадигмой присутствия у больных сахарным диабетом морфологических нарушений  $\beta$ -клеток. А физические нагрузки снижают гипергликемию, и большие значительно уменьшают лечебную дозу инсулина.

Доказано, что под влиянием возбуждающих факторов информация из нервных клеток паравентрикулярного ядра гипоталамуса через синаптические контакты передается на нейроны дорсального ядра блуждающего нерва и в его составе достигает панкреатических островков, оказывая стимулирующее действие на  $\beta$ -клетки. Этот механизм, стимулирующий секрецию инсулина, в литературе обозначен как нервнопроводниковый или паравентрикуло-вагусный путь. Тормозящие сигналы о необходимости снижения секреции инсулина также исходят из паравентрикулярного ядра гипоталамуса, но только гуморальным путем. Паравентрикулярное ядро гипоталамуса секретирует гормон кортиколиберин, который с током крови попадает в гипофиз, стимулируя в нем секрецию адренотропного гормона (АКТГ), и этот гормон также с током крови достигает надпочечников, в свою очередь стимулируя секрецию глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды тормозят выделение инсулина  $\beta$ -клетками [12]. Регуляция секреции глюкокортикоидов обеспечивается механизмом отрицательной обратной связи. При низком уровне глюкокортикоидов в крови в гипоталамусе повышается секреция кортиколиберина, который стимулирует в гипофизе выработку адренотропного гормона и через него – глюкокортикоидов. При избытке глюкокортикоидов в крови в гипоталамусе снижается или временно прекращается продукция кортиколиберина и синтез глюкокортикоидов замедляется или прекращается [13]. Ведущим в этом звене регулирующих механизмов является гипоталамус, который, функционируя как эндокринный орган, одновременно является центром вегетативной нервной системы. Вегетативная система свои регулирующие функции реализует через железы внутренней

секреции. При этом вегетативная система на поступающие раздражения реагирует мгновенно, а эндокринная система на полученную информацию отвечает спустя какое-то время [14]. Взаимоотношения между регулирующими функциями симпатического и парасимпатического отделов нервной системы можно оценивать по соотношению кортизола и инсулина. Смещение равновесия между этими системами приводит к дисфункции вегетативной регуляции [15].

**Цель исследования.** Изучить особенности нейрогуморальной регуляции углеводного обмена на различных стадиях сахарного диабета.

**Материалы и методы.** Проведена серия экспериментальных исследований, сутью которой было создание модели сахарного диабета в условиях хронического стресса – дистресса. При стрессе любой этиологии уровень циркулирующего в крови адреналина повышается [16]. Длительно нагружая организм кроликов (породы шиншилла) 0,1 % раствором адреналина гидрохлорида (эпинефрин), мы создали у них клиническую картину хронического стресса, который проявился стойкой гипергликемией [17]. Эксперименты на лабораторных животных проводились в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов в научных целях [18]. К началу экспериментов возраст кроликов был 1 мес. Забор крови на биохимические исследования у всех животных производился из вены уха утром натощак до введения им адреналина.

Эксперимент состоял из двух этапов. В течение первых 45 сут – 1-й этап эксперимента – на подопытных животных была создана экспериментальная модель сахарного диабета. Во время 2-го этапа животным проводилась коррекция экспериментального СД инсулином. Продолжительность 2-го этапа эксперимента составляла 40 сут. Отсчет 2-го этапа эксперимента был начат на 46-е сут. Эксперимент проводился в январе-марте. Для проведения 1-го этапа в эксперимент было вовлечено 17 животных. Ежедневная суточная доза 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида составила 0,4 мл: по 0,2 мл утром и вече-

ром. Показатели глюкозы, С-пептида и кортизола в венозной крови кроликов в ходе 1-го этапа изучались на 0, 15, 21, 30, 45-е сут. В эти же сроки у животных под внутривенным наркозом для гистологического исследования производился забор поджелудочной железы и *nodi lymphatici pancreaticoduodenales*, который обеспечивает дренаж головки и тела поджелудочной железы. Для этой цели в каждый этап эксперимента было вовлечено дополнительно по 4 кролика, которым адреналиновая нагрузка выполнялась по той же схеме, что и другим 17 кроликам. Биохимические показатели у этих животных не оценивались из-за недостатка финансирования.

Препараты поджелудочной железы толщиной среза 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали в световом микроскопе Leica DME и фотографировали с помощью компьютерной программы Avigion при 400-кратном увеличении. Микрофотографии морфометрировали с использованием компьютерной программы Image J. согласно рекомендациям Международного стереологического общества [19]. Оценивали объемную плотность ( $V_v$ ), диаметр (D) островков Лангерганса и численную плотность ( $N_A$ ) эндокринных клеток островков Лангерганса, используя закрытую тестовую систему из 330 точек, площадью 20 400 мкм<sup>2</sup>.

В лимфатических узлах определяли объемы коркового и мозгового вещества, лимфатических узелков с центром размножения и без них, их количество. Подсчеты производили при 700-кратном увеличении с помощью окулярного микрометра МОВ-1-15х на светооптических микроскопах «Люмам-1-2» и МБИ-15. Рассчитывали соотношение удельной площади коркового и мозгового вещества (индекс К/М), площадь фолликулов, герминативных центров.

Второй этап эксперимента был проведен на 16 подопытных животных. Схема лечения кроликов с экспериментальным СД инсулином была следующей. Ежедневно в 8 и 20 ч, до кормления, кроликам вводился 0,1 % раствор адреналина гидрохлорида по 0,2 мл. Через 20 мин после каждой инъекции подопытным животным вводилось по 2 ед. инсулина «Левемир пенфилл» («Ново Нордиск»). Затем

кроликов кормили. На 7, 14, 21, 30 и 40-е сут второго этапа эксперимента производилось контрольное исследование глюкозы, С-пептида и кортизола в венозной крови. Забор крови выполнялся натощак до введения животным адреналина. Результаты биохимических исследований кроликов в 1-й и 2-й этапы эксперимента сравнивались с показателями у животных интактного контроля.

Биохимические показатели углеводного обмена кортизола, С-пептида и глюкозы были изучены у 82 здоровых людей, у 27 больных с ишемическим инфарктом мозга в острой и острой периоды и у 89 детей, больных СД 1 типа.

Среди обследованных здоровых людей мужчин было 32, женщин – 50. Из них девушек от 6 до 23 лет было 34; мальчиков от 11 до 22 лет – 11, 37 чел. были в возрасте от 44 до 64 лет. Все здоровые люди предварительно были обследованы: дети – у педиатра при проведении планового медицинского осмотра; взрослые – в рамках профилактического осмотра на предприятиях; студенты – при поступлении в учебное заведение. Забор анализов у здоровых людей производили с их письменного согласия (в случае с несовершеннолетними – их родителей), натощак и через 2 ч после еды. Отношения между показателями глюкозы, С-пептида и кортизола у здоровых людей изучались с двух сторон: по уровню глюкозы в венозной крови натощак и по возрасту. В обоих вариантах здоровые люди распределялись на 2 подгруппы.

По концентрации глюкозы в венозной крови натощак здоровые люди были распределены следующим образом: 34 чел. – с показателями от 3,10 до 4,59 ммоль/л; 48 чел. – от 4,6 до 6,2 ммоль/л.

При распределении здоровых людей по возрасту одну группу составили 45 чел. от 6 до 26 лет, вторую – 37 чел. от 44 до 64 лет.

У 27 больных с ишемическим инфарктом мозга первый забор венозной крови для изучения показателей кортизола, С-пептида и глюкозы проводился в первые сутки заболевания утром натощак. Повторно анализ проводился также утром натощак за 1 сут до выписки из отделения – на 10–13-е сут. Инфаркт мозга у больных развился на фоне ате-

росклероза и артериальной гипертензии. Возраст больных был от 54 до 78 лет. Группу составляли 14 мужчин и 13 женщин. Все больные поступили в отделение с нарушенным сознанием. По шкале Глазго состояние сознания у 1 больного оценено в 8 баллов, еще у 1 – в 6 баллов, 3 пациента поступили в отделение в сопоре (10 баллов), и у 22 чел. нарушение сознания было расценено как оглушение (13 баллов). Локализация очага ишемии головного мозга верифицирована при помощи магнитно-резонансной томографии. У 16 пациентов очаг поражения вещества мозга соответствовал нарушению кровоснабжения в бассейне корково-подкорковых ветвей средней мозговой артерии. Локализация инфаркта мозга в бассейне задней мозговой артерии наблюдалась у 4 чел., в бассейне передней мозговой артерии – у 2 больных, у 5 пациентов неврологическая симптоматика соответствовала зоне васкуляризации в вертебробазилярном бассейне. Лечение проводилось согласно клиническому протоколу, принятому в Киргизии и России.

Показатели кортизола, С-пептида и глюкозы изучены и у больных СД 1 типа. Возраст больных – от 3 до 17 лет, одному больному было 26 лет. Обследование детей проводилось в период пребывания их в отделении эндокринологии Национального центра охраны материнства и детства. В первую подгруппу были включены дети с уровнем глюкозы в венозной крови натощак от 5,6 до 10 ммоль/л – 30 чел. Длительность заболевания у детей этой подгруппы была от 1,5 мес. до 1,5 года. Во вторую подгруппу включены дети, у которых уровень глюкозы в венозной крови натощак колебался от 10,1 до 14,0 ммоль/л – 29 чел. Давность заболевания ко времени обследования у них колебалась от 1,5 до 3 лет. В третью подгруппу вошли 30 детей с уровнем глюкозы натощак более 14,0 ммоль/л и продолжительностью заболевания от 3 до 8 лет.

Первый забор крови для биохимического исследования выполнялся натощак, второй – через 2 ч после приема пищи. Инъекции инсулина пролонгированного и короткого дей-

ствия детям выполнялись через 2 ч после повторного забора крови. Суточная доза инсулина у больных 1-й подгруппы не превышала 20–25 ед.; во 2-й подгруппе – 40 ед.; в 3-й подгруппе она составляла 50–60 ед.; у 1 больного доза инсулина была 120 ед. Обследование детей проводилось с согласия родителей, после беседы с ними лечащего врача.

Для определения уровня кортизола в плазме крови использовался хемилюминесцентный анализ, С-пептида – иммуноферментный. Количество глюкозы в венозной крови оценивалось колориметрическим методом с гексокиназой / G-6 PDH. Способность к секреции инсулина  $\beta$ -клетками высчитывалась исходя из концентрации С-пептида в крови [20].

У подопытных животных с экспериментальным сахарным диабетом, здоровых людей и больных СД 1 типа был изучен коэффициент отношения между показателями кортизола и С-пептида. Этот коэффициент позволяет оценить взаимоотношение между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы на различных стадиях заболевания.

Статистическая обработка биохимических показателей углеводного обмена у людей и подопытных животных проводилась в программе SPSS-20. Рассчитывались среднее, стандартное отклонение (st. отк.) и 95 % доверительный интервал для среднего. У здоровых и больных людей рассчитывалась  $\Delta$  (дельта). Статистическая обработка результатов, полученных при изучении биопсийного материала, осуществлялась с помощью прикладных программ MS Excel 7.0 (Microsoft, USA) и Statistica 6.0 (USA). Определялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего арифметического (m). Достоверность различия сравниваемых средних величин определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

**Результаты.** Показатели кортизола, С-пептида и глюкозы у подопытных животных с экспериментальным СД представлены в табл. 1.



Таблица 1

## Показатели кортизола, С-пептида и глюкозы в венозной крови подопытных животных с экспериментальным сахарным диабетом (n=17)

Группы	Кортизол, нмоль/л		Глюкоза, моль/л		С-пептид, нг/мл	
	M±m	st. otk.	M±m	st. otk.	M±m	st. otk.
Интактная группа	28,93±4,20	17,13	5,97±0,21	0,86	0,64±0,08	0,31
15-е сут	35,03±5,60	23,03	4,45±0,20	0,82	0,72±0,01	0,06
21-е сут	12,61±1,40	5,92	9,08±0,36	1,49	0,600±0,014	0,04
30-е сут	12,3±2,1	8,60	18,50±0,67	2,78	0,74±0,01	0,05
45-е сут	8,38±0,80	3,47	21,1±0,7	2,90	0,77±0,04	0,15

**Примечание.** Достоверность различий по отношению к интактным животным составляет 95 %, показатели не перекрывают друг друга.

Изменения показателей кортизола, С-пептида и глюкозы сопоставлялись с одноименными величинами у животных интактного контроля.

В течение первых 15 сут нагрузка подопытных животных 0,1 % раствором адреналина гидрохлорида проявилась в синхронном повышении у них функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. Количество циркулирующих в крови кортизола и С-пептида увеличилось соответственно на 21,1 и 12,5 %. При этом показатель глюкозы в крови понизился на 25,5 %. На 21-е сут уровень кортизола в венозной крови кроликов понизился на 56,4 %. Концентрация С-пептида стала равной показателю у здоровых животных (0,600±0,014 нг/мл). Количество глюкозы в венозной крови увеличилось на 52,1 %. У подопытных животных появилась тенденция к преобладанию парасимпатической иннервации. К 30-м сут эксперимента уровень кортизола в крови подопытных животных оказался ниже показателя у здоровых кроликов уже на 57,5 %. Снижение количества циркулирующего в крови кортизола привело к росту концентрации С-пептида на 15,6 %. Прирост концентрации С-пептида сопровождался повышением уровня глюкозы в крови на 209,9 %.

К 45-м сут эксперимента секреция кортизола у кроликов оказалась ниже физиологического показателя на 71,03 %. Снижение секреции кортизола привело к дальнейшему

повышению в крови животных количества С-пептида на 20,3 % и глюкозы на 253,4 %.

Таким образом, начиная с 30-х сут и до окончания 1-го этапа эксперимента у подопытных животных сформировалась дисрегуляторная патология вегетативной нервной системы. Функциональная активность парасимпатической системы преобладала над симпатической иннервацией. Снижение уровня кортизола, сопровождающееся повышением секреции С-пептида (инсулина), согласуется с механизмами отрицательной обратной связи, работу которых обеспечивает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и паравентрикуло-вагусный путь. При снижении концентрации кортизола в крови секреция кортиколиберина паравентрикулярным ядром гипоталамуса повышается. Это приводит к одновременной стимуляции активности заднего ядра блуждающего нерва, иннервирующего β-клетки, секреции адренокортикотропного гормона и кортизола. Наиболее вероятно, что действие этого механизма направлено на восстановление затраченной энергии при затянувшемся стрессе – дистрессе и одновременно на уравнивание влияния друг на друга симпатического и парасимпатического отделов нервной системы.

Анализ полученных в ходе проведения 2-го этапа эксперимента данных о влиянии инсулинотерапии на механизмы, регулирующие секрецию инсулина, показал неожиданный результат.

В 1-е сут лечения биохимические показатели углеводного обмена натошак у животных с хронической гипергликемией были следующими: глюкоза –  $21,1 \pm 0,7$  ммоль/л (st. otk. 2,9), С-пептид –  $0,75 \pm 0,03$  нг/мл (st. otk. 0,15), кортизол –  $9,83 \pm 1,10$  нмоль/л (st. otk. 2,3).

На 7-е сут лечения концентрация глюкозы у кроликов понизилась на 32,9 % и стала равной  $14,2 \pm 0,7$  ммоль/л (st. otk. 2,8). Уровень С-пептида понизился до  $0,100 \pm 0,002$  нг/мл (st. otk. 0,01), т.е. на 84,4 %. Количество кортизола, циркулирующего в венозной крови кроликов, стало равным  $10,29 \pm 1,04$  нмоль/л (st. otk. 3,58), т.е. выросло на 4,7 %.

На 14-е сут лечения животных концентрация глюкозы стала равной  $6,90 \pm 0,12$  ммоль/л (st. otk. 0,49), т.е. понизилась на 67,4 %, но по-прежнему превышала показатель у животных интактного контроля на 15,6 %. Снижение количества глюкозы сочеталось с увеличением секреции у животных С-пептида и кортизола. Первый повысился до  $0,75 \pm 0,06$  нг/мл (st. otk. 0,26) и превысил показатель у животных интактного контроля на 17,2 %. Количество кортизола возросло до  $17,8$  нмоль/л (st. otk. 2,88) и оказалось выше показателя на 7-е сут эксперимента на 71,8 %, но оставалось ниже показателя у здоровых кроликов на 38,9 %.

В 21-е сут эксперимента у подопытных животных концентрация глюкозы оставалась практически равной показателю на 14-е сут –  $7,00 \pm 0,13$  ммоль/л (st. otk. 0,49). Уровень С-пептида в венозной крови кроликов снизился и стал равным  $0,68 \pm 0,05$  нг/мл (st. otk. 0,2), оказавшись выше показателя у интактных животных на 6,3 %, но ниже показателя на 14-е сут на 9,3 %. Количество кортизола увеличилось до  $33,67 \pm 1,71$  нмоль/л (st. otk. 19,9). Процент прироста кортизола в сравнении с показателем у интактных животных составил 16,4 %. Все биохимические показатели углеводного обмена приблизились к физиологической норме. Появилась тенденция к регрессу дисрегуляторной патологии вегетативной нервной системы.

Однако с 30-х по 40-е сут эксперимента уровень С-пептида в крови кроликов начал неуклонно снижаться, а количество кортизо-

ла значительно превышало физиологическую норму. Показатель С-пептида на 30-е сут эксперимента был равен  $0,43 \pm 0,02$  нг/мл (st. otk. 0,08), на 40-е сут –  $0,40 \pm 0,01$  нг/мл (st. otk. 0,02), что было ниже показателей у животных интактного контроля на 32,8 и 37,5 % соответственно. Прирост кортизола по сравнению с показателем у животных интактного контроля на 30-е сут составил 64,3 % – до  $47,53 \pm 2,62$  нмоль/л (st. otk. 10,46), на 40-е сут лечения – 24,02 % – до  $35,88 \pm 3,70$  нмоль/л (st. otk. 14,8). Увеличение количества кортизола вновь привело к усилению гипергликемии у подопытных животных.

У животных вновь отмечена дисрегуляторная патология вегетативной нервной системы, которая проявилась значительным повышением функциональной активности симпатической нервной системы (рис. 1).

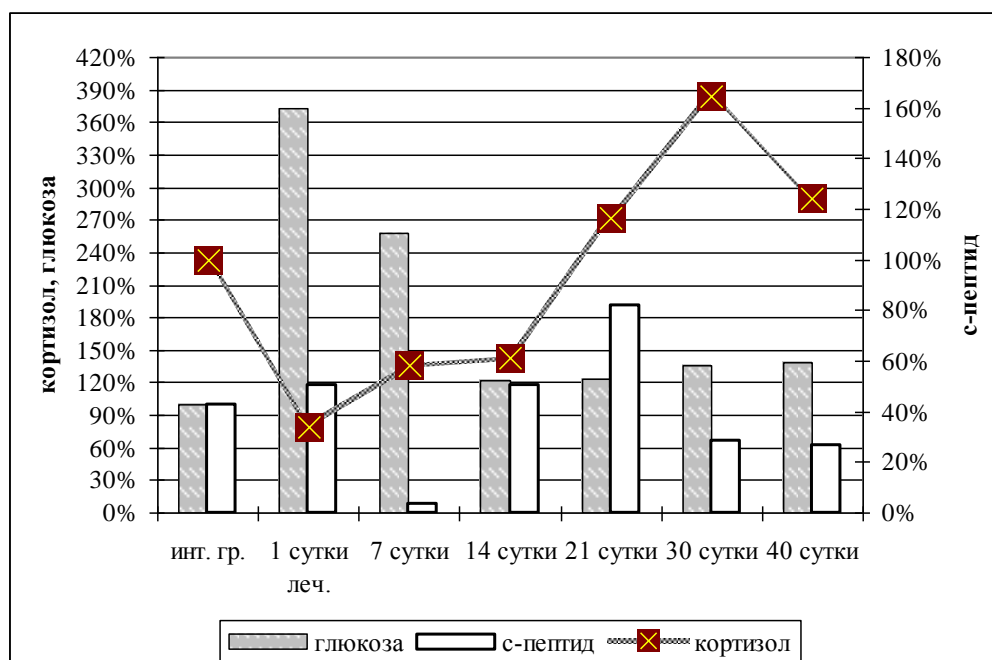
Весомым подтверждением того, что дебют СД 1 и 2 типов проявляется повышением секреции инсулина, могут служить микроскопические и морфометрические сведения об островках Лангерганса. При их гистологическом исследовании было выявлено, что структурные изменения эндокринных участков в теле и головке поджелудочной железы в динамике эксперимента носили односторонний характер. Происходило возрастание объемной плотности эндокринных островков на 15-е и 30-е сут. На 15-е сут увеличение этого показателя было связано с отеком, развивающимся в органе, при этом снижалась численная плотность эндокринных клеток в островках Лангерганса. На 30-е сут эксперимента повышение величины объемной плотности островков Лангерганса определялось возрастанием количества эндокринных островков в органе. К 45-м сут объемная плотность островков Лангерганса не отличалась от соответствующего значения в контроле. В то же время возрастала численная плотность эндокринных клеток. Увеличение численной плотности эндокринных клеток привело к функциональной микроанатомической перестройке регионарных лимфатических узлов поджелудочной железы. *Nodi lymphatici pancreaticoduodenales* приобрел фрагментированный функциональный тип. При такой перестройке лимфатического узла

его транспортная функция по отведению токсичной лимфы из поджелудочной железы увеличивается. Поэтому начиная с 21-х сут эксперимента отек островков Лангерганса у подопытных животных отсутствовал. Функциональная перестройка лимфатического узла во фрагментированный тип привела и к уменьшению в нем тимусзависимой и паракортикальной зон, что указывало на нарушения иммунного ответа организма.

Биохимические характеристики гомеостаза углеводного обмена у здоровых людей представлены в табл. 2, 3.

Сравнительный анализ показал, что у здоровых людей старше 40 лет среднестатистические показатели глюкозы натощак были на 13,9 %, С-пептида – на 57,67 % выше одноименных величин у людей в возрасте до 30 лет. Уровни кортизола натощак у людей старше 40 лет и у молодых людей оказались равными друг другу. У здоровых установлена прямая зависимость между показателями С-пептида и глюкозы в венозной крови натощак: чем меньше концентрация глюкозы,

тем ниже уровень С-пептида, а более высокой концентрации глюкозы соответствует более высокий уровень С-пептида. Спустя 2 ч после приема пищи показатели глюкозы у всех здоровых людей восстанавливаются до первоначальной величины, уровень же С-пептида остается повышенным. Прирост С-пептида у здоровых людей зависит от его первоначальной величины натощак – чем ниже исходный уровень, тем на большую величину он увеличивается, но при этом не превышает значения  $7,93 \pm 1,32$  нг/мл. Повышенный уровень С-пептида, сохраняющийся у здоровых людей после приема пищи, сопровождался снижением секреции кортизола надпочечниками. Коэффициент отношения между показателями кортизола и С-пептида у молодых людей натощак был равен 207,26, через 2 ч после приема пищи – 57,36. У людей старше 40 лет этот коэффициент натощак был равен 119,6, спустя 2 ч после еды – 37,18. Из этого следует, что у здоровых людей старше 40 лет преобладает активность парасимпатической нервной системы.



**Рис. 1.** Показатели кортизола, С-пептида, глюкозы при коррекции экспериментального сахарного диабета 4 ед. инсулина в сутки

Таблица 2

**Распределение здоровых людей  
по уровню глюкозы в венозной крови вне зависимости от возраста**

Исследуемые величины	Период исследования	Глюкоза 3,00–4,59 ммоль/л (n=34)		Глюкоза 4,6–6,2 ммоль/л, (n=48)	
		M±Δ	st. отк.	M±Δ	st. отк.
Глюкоза, ммоль/л	натощак	4,0±0,2	0,5	5,30±0,15	0,5
	через 2 ч	4,0±0,3	0,9	5,40±0,35	1,2
	% откл.	0	–	1,9	–
С-пептид, нг/мл	натощак	2,1±0,3	0,8	3,20±0,54	1,9
	через 2 ч	5,7±1,2	3,4	7,40±1,11	3,9
	% откл.	171,4	–	131,25	–
Кортизол, нмоль/л	натощак	411,6±53,9	157,2	438,7±62,4	216,0
	через 2 ч	269,0±56,7	165,4	343,8±50,9	176,3
	% откл.	-34,6	–	-21,6	–

**Примечание.** Различия показателей глюкозы и С-пептида натощак в подгруппах статистически значимы,  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Отношение между величинами глюкозы, С-пептида и кортизола  
в венозной крови здоровых людей в зависимости от возраста**

Исследуемые величины	Период исследования	6–26 лет (n=45)		44–64 года (n=37)	
		M±Δ	st. отк.	M±Δ	st. отк.
Глюкоза, ммоль/л	натощак	4,46±0,23	0,78	5,08±0,23	0,69
	через 2 ч	4,48±0,35	1,18	5,19±0,44	1,35
	% откл.	0,4	–	2,2	–
С-пептид, нг/мл	натощак	2,15±0,23	0,77	3,39±0,68	2,07
	через 2 ч	5,71±0,97	3,27	7,93±1,32	4,02
	% откл.	165,6	–	133,9	–
Кортизол, нмоль/л	натощак	445,60±56,44	189,29	405,45±65,17	198,22
	через 2 ч	327,54±65,43	219,44	294,80±31,72	96,5
	% откл.	-26,5	–	-27,3	–

**Примечание.** Показатели одноименных величин в подгруппах статистически значимы. Доверительные интервалы не перекрывают друг друга при уровне значимости 95 %,  $p < 0,05$ .

У больных с инфарктом мозга в острейший и острый периоды заболевания, как и у здоровых людей, сохраняется прямая зависимость между показателями глюкозы и С-пептида в венозной крови: чем меньше концентрация глюкозы, тем ниже уровень С-пептида.

Однако у больных с острым инфарктом мозга более высокий показатель кортизола сочетался с более низкой концентрацией глюкозы и С-пептида. Снижение количества кортизола у этих больных привело к одновременному приросту С-пептида и глюкозы.

В первые сутки развития инфаркта мозга показатель кортизола был равен  $462,50 \pm 39,18$  нмоль/л (st. отк. 99,3), концентрация глюкозы –  $4,89 \pm 0,37$  ммоль/л (st. отк. 0,93), С-пептида –  $2,42 \pm 0,15$  нг/мл (st. отк. 0,38). На 13-е сут лечения уровень кортизола понизился до  $360,36 \pm 14,35$  нмоль/л (st. отк. 36,7), концентрация глюкозы возросла до  $6,04 \pm 0,25$  ммоль/л (st. отк. 0,65), уровень С-пептида увеличился до  $3,35 \pm 0,19$  нг/мл (st. отк. 0,47).

Коэффициент отношения показателей кортизола и С-пептида натощак в острейший период заболевания был равен 231,5 и превышал физиологический показатель для людей старше 44 лет на 105,93. На 13-е сут лечения данный коэффициент стал равен 107,57. У больных появилась тенденция к преобладанию парасимпатической иннервации и появлению у них дисфункции вегетативной регуляции (рис. 2, 3).

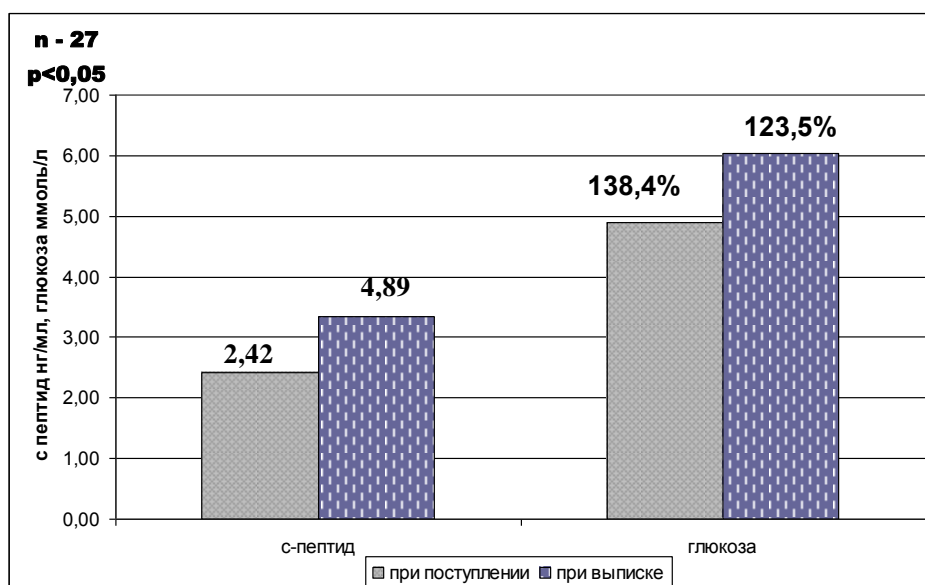


Рис. 2. Соотношение между показателями С-пептида и глюкозы в венозной крови больных инфарктом мозга в острейший и острый периоды заболевания

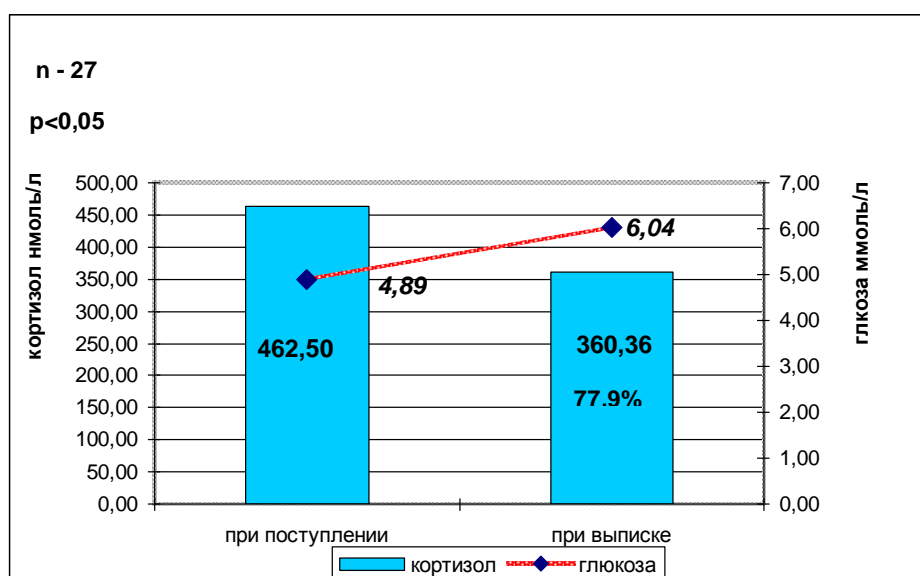


Рис. 3. Соотношение между кортизолом и глюкозой в венозной крови больных с инфарктом мозга в острейший и острый периоды заболевания

Результаты обследования детей, больных сахарным диабетом 1 типа, представлены в табл. 4. Из нее видно, что согласованности между показателями глюкозы и С-пептида не зафиксировано ни у одного больного ребенка. Спустя 2 ч после приема пищи у наблюдаемых больных сохранялся высокий уровень глюкозы в венозной крови. Прирост С-пептида после приема пищи был зарегистрирован только у больных 1-й и 2-й подгрупп, суточная доза инсулина которых не превышала 40 ед. У детей, получающих от 50 ед. инсулина, наблюдалось снижение секреции

С-пептида (инсулина). Ни у одного из наблюдаемых больных уровень С-пептида в крови не достиг физиологической нормы. Показатели глюкозы натощак находились в прямой зависимости от уровня кортизола в крови. Процент прироста кортизола у этих детей зависел от лечебной дозы экзогенного инсулина. У всех больных уровень циркулирующего в крови кортизола был значительно выше показателя у здоровых людей. Диапазон отклонения от среднестатистической физиологической нормы составил 15,48–38,35 %.

Таблица 4

**Показатели глюкозы, С-пептида, кортизола в венозной крови у детей, больных сахарным диабетом 1 типа**

Изучаемые величины	Период исследования	Глюкоза 5,5–10 ммоль/л (n=30)		Глюкоза 10,1–14 ммоль/л (n=29)		Глюкоза >14 ммоль/л (n=30)	
		M±Δ	st. otk.	M±Δ	st. otk.	M±Δ	st. otk.
Глюкоза	натощак	6,71±0,69	1,89	11,880±0,496	1,28	18,50±1,76	4,6
	через 2 ч	19,88±3,20	8,75	21,120±3,193	8,2	25,30±3,11	8,0
	% откл.	196,3	–	77,8	–	36,8	–
С-пептид	натощак	0,80±0,25	0,67	1,29±0,51	1,30	1,00±0,43	1,1
	через 2 ч	1,38±0,36	0,99	1,84±0,88	2,25	0,88±0,26	0,7
	% откл.	72,5	–	42,64	–	-8,8	–
Кортизол	натощак	514,59±76,87	210,5	577,5±102,9	265,8	616,48±98,15	253,3
	через 2 ч	318,11±46,06	126,1	397,11±80,82	208,63	318,40±123,33	318,4
	% откл.	-38,18	–	31,24	–	-48,34	–

**Примечание.** Показатели статистически значимы между одноименными величинами у здоровых людей. Доверительные интервалы не перекрывают друг друга при уровне значимости 95 %.

**Обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что период острого стресса, продолжительность которого у подопытных животных составляла 15 дней, сопровождался снижением концентрации глюкозы и одновременным повышением количества циркулирующих в крови кортизола и С-пептида. В этот период дисрегуляторная патология вегетативной нервной системы у животных отсутствовала и нейрогуморальная регуляция углеводного обмена оставалась сохранной. Длительно нагружая организм кроликов большими дозами адреналина, мы

значительно понизили у подопытных животных секрецию кортизола. Уровень снижения секреции кортизола у животных находился в прямой зависимости от срока введения суточной дозы адреналина. Биологическая активность кортизола нивелировалась адреналином, секреция которого, так же как и кортизола, контролируется симпатической нервной системой. Таким образом, был подтвержден факт, что внутри симпатoadренальной системы существует антагонизм между гормонами – адреналином и кортизолом. Недостаток кортизола в крови кроликов стал при-

чиной повышения у них активности парасимпатической нервной системы, в результате у животных начался прогрессивный прирост секреции С-пептида и повышение концентрации глюкозы в венозной крови.

Существование антагонизма между биологически активными веществами, активизирующими симпатoadреналовую систему, впервые было установлено Г.Н. Крыжановским [21].

Однотипные изменения наблюдались и у людей с острым нарушением мозгового кровообращения. Прирост уровня кортизола в острейший период развития инфаркта мозга мы объяснили ответной реакцией организма на острый стресс. Затраты энергии для сохранения гомеостаза в организме при стрессе возрастают, поэтому концентрация глюкозы в крови в первые сутки развития инфаркта мозга у больных была приближена к нижнему физиологическому показателю. На 13-е сут течения инфаркта мозга, независимо от локализации очага поражения, концентрация кортизола у больных понизилась, а показатели глюкозы и С-пептида возросли. Эксперименты на подопытных животных с хронической гипергликемией также показали, что только в течение первых 15 дней при затянувшемся стрессе организм млекопитающих может сохранять гомеостаз углеводного обмена. По окончании 2 нед. и у животных, и у человека начинает формироваться дизрегуляторная патология вегетативной нервной системы. Повышение функциональной активности парасимпатической иннервации обеспечивает организму восстановление затраченной энергии. Этот период мы предлагаем рассматривать как переходный от острого к хроническому стрессу – дистрессу. В этот временной промежуток и может появиться сбой в работе саморегулирующихся механизмов углеводного обмена. Возможно, это и есть одна из ведущих причин развития сахарного диабета у людей с цереброваскулярной патологией.

Адреналин, циркулирующий в крови млекопитающих при стрессе в большом количестве, усиливает распад гликогена в печени и мышцах, и, как следствие, концентрация глюкозы в крови увеличивается. Наиболее

вероятно, что секрецию инсулина регулирует не только паравентрикуло-вагусный путь, но и циркулирующая в крови глюкоза. Глюкоза способствует более полному высвобождению инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и, естественно, более высокому уровню инсулина в крови [22]. Вероятно, паравентрикуло-вагусный путь поддерживает постоянную секрецию инсулина в количестве, необходимом для поддержания физиологической концентрации глюкозы в крови в периоды, не связанные с приемом пищи.

Инсулинотерапия, используемая для снижения концентрации глюкозы в крови у подопытных животных, только в течение первых 3 нед. оказывала положительное действие. С 4 нед. эксперимента у животных наблюдался прирост концентрации кортизола, который сопровождался нарастанием количества глюкозы в крови. При этом количество С-пептида в венозной крови животных прогрессивно снижалось. У нас сложилось мнение, что у больных кроликов начал развиваться стероидный сахарный диабет, который мы рассматриваем как осложнение инсулинотерапии. К концу эксперимента дизрегуляторная патология вегетативной нервной системы у животных с хронической гипергликемией проявилась функциональной недостаточностью парасимпатической иннервации.

Информация, полученная на 2-м этапе эксперимента, нашла свое подтверждение в клинике. Инсулинотерапия, проводимая детям с инсулинозависимым сахарным диабетом, усугубила уже имеющиеся у них нарушения функции  $\beta$ -клеток. Прирост уровня С-пептида на 72,5 % после приема пищи зарегистрирован у детей, получающих инсулинотерапию от 1,5 до 18 мес. в дозе 20–25 ед./сут. У детей, имеющих длительность заболевания до 3 лет и получающих ежедневно до 40 ед. инсулина, концентрация С-пептида после еды повысилась на 42,6 %. При этом уровень С-пептида после приема пищи ни у одного ребенка не достиг физиологической нормы. У детей, получающих инсулинотерапию более 3 лет в дозе 60 и более единиц, секреция инсулина сократилась на 8,8 %. Длительное лечение больных СД 2 ти-

па производными сульфонилмочевины также приводит к угнетению у них функции  $\beta$ -клеток [23].

Обратило на себя внимание, что натошак уровень кортизола в крови детей, больных СД 1 типа, повышен и показатель гипергликемии находится в прямой зависимости от степени прироста кортизола. Прирост кортизола зависел от суточной дозы инсулина: чем больше лечебная доза инсулина, тем выше концентрация кортизола.

Через 2 ч после приема пищи у здоровых людей и у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом наблюдается снижение концентрации кортизола в крови. У здоровых людей уровень кортизола понижался на 21,6–34,6 %. У больных детей, включенных в первую и третью подгруппы, уровень кортизола в крови через 2 ч после еды снизился до физиологической формы. У больных детей, включенных во вторую подгруппу, концентрация кортизола через 2 ч после еды не достигла физиологической нормы и превышала её на 21,24 %. Факт снижения уровня кортизола после приема пищи, наблюдаемый у здоровых и больных сахарным диабетом людей, расценен как физиологический механизм, направленный на повышение секреции инсулина через паравентрикуло-вагусный путь. Стойкое и продолжительное повышение кортизола в крови, которое осложняет антидиабетическую терапию, угнетает секрецию кортиколиберина паравентрикулярным ядром гипоталамуса, что ослабляет, а возможно, и вовсе нарушает секреторную функцию  $\beta$ -клеток, регулируемую блуждающим нервом. В сложившихся условиях стимулирующее действие глюкозы, поступающей в организм при приеме пищи, оказывается недостаточным для повышения секреторной функции  $\beta$ -клеток. П.П. Черныш с соавт., изучив взаимосвязь степени инсулинорезистентности и уровня эндогенного кортизола у больных СД 2 типа, пришел к тому же заключению, что и мы: уровень гипергликемии и степень инсулинорезистентности находятся в прямой зависимости от количества секретируемого организмом кортизола [24].

Аутоиммунные нарушения, регистрируемые у больных СД, можно объяснить из-

менениями, которые формируются в регионарных лимфатических узлах поджелудочной железы при длительной циркуляции в организме высокой концентрации адреналина. У млекопитающих в каждом органе циркулирует своя интимная питательная среда клеток – тканевая жидкость. Состав и свойства этой жидкости зависят от особенностей физико-химических процессов, происходящих в клетках. Пройдя через фильтры лимфатических узлов, специфические свойства тканевой жидкости нивелируется, и в кровь поступает лимфа, лишенная органоспецифических и иммунологических различий [25]. Поджелудочная железа не является исключением. У подопытных животных с хронической гипергликемией под влиянием адреналина регионарные лимфатические узлы поджелудочной железы приобретали фрагментированный функциональный тип [26, 27]. При таком типе функциональной перестройки увеличивается транспортная функция лимфатического узла по отведению токсичной лимфы из пораженного органа [28]. Организм пытается освободиться от токсических веществ, накапливающихся в интерстиции  $\beta$ -клеток. Усиление транспортной функции в регионарных лимфатических узлах поджелудочной железы сочеталось с уменьшением тимусзависимой и паракортикальной зон, что указывает на нарушения клеточного и гуморального иммунитета в организме. Не исключено, что быстрый отток тканевой воды из интерстиция  $\beta$ -клеток в регионарное лимфатическое русло поджелудочной железы нарушает и депонирование инсулина в островках Лангерганса и, возможно, ослабляет барьерные функции лимфатического русла поджелудочной железы. В сложившихся условиях в кровь будет поступать лимфа, несущая в себе избыточное количество инсулина, антигены и фенолы поджелудочной железы. Биологически активные вещества мы относим к метаболитам клетки. Клеткам, их секретирующим, они не нужны, но необходимы для обеспечения функционирования регулирующих систем в организме. Избыток биологически активных веществ из интерстиция клеток отводится в лимфатическую систему [15]. Это в свою очередь будет сопровождаться появлением



антител к инсулину, которые при СД 1 и 2 типов определяются как в эксперименте, так и в клинике [29–31]. Патологические и морфологические изменения начинают формироваться в интерстиции, и они всегда первичны, организм на эти нарушения отвечает появлением антител.

**Заключение.** Ведущей причиной развития СД является сбой в работе саморегулирующихся механизмов углеводного обмена, к которому приводит дисрегуляционная патология вегетативной нервной системы – дистресс. Сахарный диабет начинает развиваться тогда, когда внутри вегетативной нервной системы появляется антагонизм между адреналином и кортизолом, инсулином и кортизолом. Сахарный диабет формируется на фоне повышенной секреции инсулина, и только спустя время под влиянием антител к инсулину и на фоне проводимой антидиабетической терапии активность  $\beta$ -клеток снижается.

При дистрессе активность парасимпатической иннервации значительно превышает активность симпатической нервной системы, а секретируемый в повышенных количествах инсулин необходим для восполнения энергии, растроченной организмом во время затянувшегося стресса. Эти нейроэндокринные изменения, вероятно, следует рассматривать как механизм компенсации, направленный на сохранение постоянства внутренней среды в организме. В этот период и может произойти сбой в работе саморегулирующихся механизмов углеводного обмена.

Лечение дистресса предусматривает одновременное воздействие на симпатический и парасимпатический отделы нервной системы пирарцетамом, малыми транквилизаторами, антидепрессантами, пиридоксальфосфатом, препаратами магния и применением лимфотропной терапии, при этом доза инсулина должна быть минимальной [15, 32].

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 808.
2. Cowie C.C., Rust K.F., Byrd-Holt D.D., Eberhardt M.S., Flegal K.M., Engelgau M.M., Saydah S.H., Williams D.E., Geiss L.S., Gregg E.W. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1263–1268.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 304.
4. Лавин Н. Эндокринология. Пер. с англ. В.И. Кандрора, Э.А. Антуха, Т.Г. Горлиной. М.: Практика; 1999. 830.
5. Пузикова О.З., Афонин А.А. Некоторые аспекты патогенеза сахарного диабета у детей, перенесших перинатальную гипоксию. *Сахарный диабет*. 2001; 1: 2–5.
6. Bar K.S., Peacock M.L., Shanchemar R.I. Differential binding of insulin to human arterial and venous endothelial cells. *Diabetes*. 1980; 29: 991–995.
7. Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (7): 481–486.
8. Михайличенко В.Ю., Столяров С.С. Эффект трансплантации культуры клеток поджелудочной железы при аллоксановом сахарном диабете у крыс в эксперименте. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 9: 670–672.
9. Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзян А.В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Сахарный диабет*. 2010; 1: 10–12.
10. Babaya N., Ikegami H., Fujisawa T. Susceptibility to streptozotocin-induced diabetes is mapped to mouse chromosome 11. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 20 (3): 215–224.
11. Rerut C., Tarding F. Streptozotocin and alloxan-diabetes in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1969; 7 (1): 89–96.
12. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: экспериментальные и клинические аспекты. Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов в Санкт-Петербурге. *Сахарный диабет*. 2002; 1: 2–12.
13. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты: методическое пособие. Смоленск: Изд-во СГМА; 1997. 30.

14. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. М.: Медицина; 1981. 318.
15. Песин Я.М., Бородин Ю.И. Водный гомеостаз и лимфотропная терапия. Эксперимент и клиника. Бишкек: КРСУ; 2015. 228.
16. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003; 9 (3): 81–88.
17. Песин Я.М., Бгатова Н.П. Патент Кыргызской Республики № 1537; 2013.
18. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. ETS № 123. Страсбург; 1986.
19. Weibel E.R. Stereological methods. London: Academic Press; 1979. 415.
20. Богомолов М.В. Роль инсулинового комплекса S6 препроинсулина N-пептида, проинсулина, C-пептида, инсулина и амилина в физиологии, патофизиологии и клинике. Российский журнал эндокринологии, диабетологии и метаболизма. Проблемы излечения диабета. 2006; 11.
21. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина; 1997. 352.
22. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина; 2005. 512.
23. Левит Ш., Филиппов Ю.И., Горельшнев А.С. Сахарный диабет 2 типа: время изменить концепцию. Сахарный диабет. 2013; 1: 91–102.
24. Черныш П.П., Акбаров З.С., Каюмов У.К., Хайдарова Ф.А., Максумова Н.Н. Взаимосвязь степени инсулинорезистентности и уровня эндогенного кортизола у больных сахарным диабетом 2-го типа. Международный эндокринологический журнал. 2011; 3 (36): 119–122.
25. Бородин Ю.И. Лимфа в интракорпоральном кругообороте воды. Бюллетень СО РАМН. 2014; 34 (1): 10–14.
26. Бородин Ю.И. К вопросу о влиянии адреналина на лимфатический узел. Труды Новосиб. мед. ин-та. Новосибирск; 1958; 32: 117–121.
27. Мырзаханова М.Н. Сравнительная характеристика регионарных и видовых особенностей моторики лимфатических узлов. Сб. материалов XVI Междунар. науч.-практ. конф. «Проблемы и пути развития современного здравоохранения». 21–26 декабря 2011. Киев, Лондон, Одесса; 2012: 138–140.
28. Бородин Ю.И. Эндоекология, лимфология и здоровье. Бюл. СО РАМН. 1999; 92 (2): 5–7.
29. Bottazzo G.F. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulates. N. Engl. J. Med. 1985; 313: 353–360.
30. Leonard C. Harrison, Iain L. Campbell, Allison J., Miller J.F.A.P. Perspectives in Diabetes MHC Molecules and P-Cell Destruction Immune and Nanimune Mechanisms. Diabetes. 1989; 38: 815–818.
31. Rabinow S.L., Brown. F.M., Watts M. Anti-synthetic ganglia antibodies and postural blood pressure in IDDM subjects of varying duration and patients at high risk of developing IDDM. Diabetes Care. 1989; 12: 1–11.
32. Гусев Е.И., Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология нервной системы. М.: Медицинское информационное агентство; 2009. 511.

## MECHANISMS OF DIABETES MELLITUS DEVELOPMENT: NEUROLOGICAL AND LYMPHOLOGICAL APPROACH

Ya.M. Pesin<sup>1</sup>, Yu.I. Borodin<sup>2</sup>, N.P. Bgatova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic;

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Federal Research Centre, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

e-mail: pesin49@yandex.com

*The study aims to examine the main characteristics of carbohydrate metabolism neurohumoral regulation at various stages of diabetes mellitus.*

*Materials and Methods. A model of diabetes mellitus was created by administering 0.1 % solution of adrenaline hydrochloride into animals. Biochemical indices of carbohydrate metabolism (cortisol, C-peptide and glucose) were studied in 82 healthy people, 27 patients with ischemic cerebral infarction in*

the peracute and acute periods, 89 children with diabetes mellitus (type 1), undergoing life-long insulin therapy.

*Results.* Under stress, an increase in cortisol and C-peptide is observed together with a decrease in glucose blood concentration. With distress, the secretion of cortisol decreases, and the production of the C-peptide and glucose blood concentration increases.

*Conclusion.* The cause of diabetes mellitus is a failure of self-regulating mechanisms of carbohydrate metabolism. It is caused by the deregulation of the autonomic nervous system, manifested by the antagonism between adrenaline and cortisol, insulin and cortisol. Insulinization reduces insulin secretion and increases cortisol concentration, which depends on the daily dose of insulin. In healthy people the lower the glucose concentration is, the lower is the blood level of C-peptide.

**Keywords:** diabetes mellitus, stress, vegetative system, hypothalamic pituitary adrenal system, lymphatic system.

## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V. *Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 808 (in Russian).
2. Cowie C.C., Rust K.F., Byrd-Holt D.D., Eberhardt M.S., Flegal K.M., Engelgau M.M., Saydah S.H., Williams D.E., Geiss L.S., Gregg E.W. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. *Diabetes Care*. 2006; 29 (6): 1263–1268.
3. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., red. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 304 (in Russian).
4. Lavin N. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Translated from English by V.I. Kandrorra, E.A. Antukha, T.G. Gorlinoy. Moscow: Praktika; 1999. 830 (in Russian).
5. Puzikova O.Z., Afonin A.A. Nekotorye aspekty patogeneza sakharnogo diabeta u detey, perenesshikh perinatal'nyu gipoksiyu [Some aspects of diabetes mellitus pathogenesis in children who underwent perinatal hypoxia]. *Sakharnyy diabet*. 2001; 1: 2–5 (in Russian).
6. Bar K.S., Peacock M.L., Shanchemar R.I. Differential binding of insulin to human arterial and venous endothelial cells. *Diabetes*. 1980; 29: 991–995.
7. Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 (7): 481–486.
8. Mikhaylichenko V.Yu., Stolyarov S.S. Effekt transplantatsii kul'tury kletok podzheludochnoy zhelezy pri alloksanovom sakharnom diabete u krys v eksperimente [Effect of pancreatic cell culture transplantation in rats with alloxan diabetes mellitus in the experiment]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 9: 670–672 (in Russian).
9. Protasova S.V., Butolin E.G., Oksuzyan A.V. Obmen uglevodsoederzhashchikh biopolimerov v pecheni i slizistoy zheludka pri eksperimental'nom diabete u krys s razlichnoy ustoychivost'yu k stressu [Exchange of carbohydrate containing biopolymers in liver and gastric mucosa in experimentally diabetic rats with different resistance to stress]. *Sakharnyy diabet*. 2010; 1: 10–12 (in Russian).
10. Babaya N., Ikegami H., Fujisawa T. Susceptibility to streptozotocin-induced diabetes is mapped to mouse chromosome 11. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 20 (3): 215–224.
11. Rerut C., Tarding F. Streptozotocin and alloxan-diabetes in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1969; 7 (1): 89–96.
12. Akmaev I.G. Neyroimmunoendokrinnye vzaimodeystviya: eksperimental'nye i klinicheskie aspekty [Neuro-immuno-endocrine interactions: experimental and clinical aspects]. Materialy IV Vserossiyskogo kongressa endokrinologov v Sankt-Peterburge [Proceedings of the 4<sup>th</sup> All-Russian Congress of Endocrinologists in St. Petersburg]. *Sakharnyy diabet*. 2002; 1: 2–12 (in Russian).
13. Strachunskiy L.S., Kozlov S.N. *Glyukokortikoidnye preparaty: metodicheskoe posobie* [Glucocorticoid drugs: guidelines]. Smolensk: Izd-vo SGMA; 1997. 30 (in Russian).
14. Veyn A.M., Solov'eva A.D., Kolosova O.A. *Vegeto-sosudistaya distoniya* [Vegetovascular dystonia]. Moscow: Meditsina; 1981. 318 (in Russian).
15. Pesin Ya.M., Borodin Yu.I. *Vodnyy gomeostaz i limfotropnaya terapiya. Eksperiment i klinika* [Water homeostasis and lymphotropic therapy. Experiment and clinical picture]. Bishkek: KRSU; 2015. 228 (in Russian).

16. Shlyakhto E.V., Konradi A.O. Prichiny i posledstviya aktivatsii simpaticheskoy nervnoy sistemy pri arterial'noy gipertenzii [Causes and consequences of sympathetic nervous system activation in arterial hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2003; 9 (3): 81–88 (in Russian).
17. Pesin Ya.M., Bgatova N.P. *Patent Kyrgyzskoy Respubliki № 1537*; 2013 (in Russian).
18. *Evropeyskaya konventsiya o zashchite pozvonochnykh zhivotnykh, ispol'zuemykh dlya eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselyakh* [European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experiments or for other scientific purposes]. Strasbourg, March 18, 1986. ETS № 123 (in Russian).
19. Weibel E.R. *Stereological methods*. London: Academic Press; 1979. 415.
20. Bogomolov M.V. Rol' insulinovogo kompleksa S6 preproinsulina N-peptida, proinsulina, s-peptida, insulina i amilina v fiziologii, patofiziologii i klinike [Role of S6 preproinsulin N-peptide, proinsulin, c-peptide, insulin and amylin insulin complex in physiology, pathophysiology and clinical practice]. *Rossiyskiy zhurnal endokrinologii, diabetologii i metabolizma. Problemy izlecheniya diabeta*. 2006; 11 (in Russian).
21. Kryzhanovskiy G.N. *Obshchaya patofiziologiya nervnoy sistemy* [General pathophysiology of the nervous system]. Moscow: Meditsina; 1997. 352.
22. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. *Lechenie sakharnogo diabeta i ego oslozhneniy* [Treatment of diabetes mellitus and its complications]. Moscow: Meditsina; 2005. 512 (in Russian).
23. Levit Sh., Filippov Yu.I., Gorelyshev A.S. Sakharnyy diabet 2 tipa: vremya izmenit' kontseptsiyu [Diabetes mellitus type 2: time to change the concept]. *Sakharnyy diabet*. 2013; 1: 91–102 (in Russian).
24. Chernysh P.P., Akbarov Z.S., Kayumov U.K., Khaydarova F.A., Maksutova N.N. Vzaimosvyaz' stepeni insulinorezistentnosti i urovnya endogennoy kortizola u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Correlation of insulin resistance and endogenous cortisol level in patients with diabetes mellitus type 2]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2011; 3 (36): 119–122 (in Russian).
25. Borodin Yu.I. Limfa v intrakorporal'nom krugooobrote vody [Lymph in the intracorporal water circulation]. *Byulleten' SO RAMN*. 2014; 34 (1): 10–14 (in Russian).
26. Borodin Yu.I. K voprosu o vliyaniy adrenalina na limfateskiy uzel [Influence of adrenaline on the lymph node]. *Trudy Novosib. med. instituta*. Novosibirsk. 1958; 32: 117–121 (in Russian).
27. Myrzakhanova M.N. Sravnitel'naya kharakteristika regionarnykh i vidovykh osobennostey motoriki limfateskikh uzlov [Comparative characteristics of regional and specific features of lymph node motility]. *Sb. materialov XVI Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. «Problemy i puti razvitiya sovremennogo zdravookhraneniya»* [Proceedings of the 16<sup>th</sup> International science-to-practice conference “Problems and ways of modern health care development”]. December 21–26, 2011. Kiev, London, Odessa; 2012: 138–140 (in Russian).
28. Borodin Yu.I. Endoekologiya, limfologiya i zdorov'e [Endoecology, lymphology and health]. *Byul. SO RAMN*. 1999; 92 (2): 5–7 (in Russian).
29. Bottazzo G.F. In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulates. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 353–360.
30. Leonard C. Harrison, Iain L. Campbell, J. Allison., Miller J.F.A.P. Perspectives in Diabetes MHC Molecules and P-Cell Destruction Immune and Nanimmune Mechanisms. *Diabetes*. 1989; 38: 815–818.
31. Rabinow S.L., Brown. F.M., Watts M. Anti-synthetic ganglia antibodies and postural blood pressure in IDDM subjects of varying duration and patients at high risk of developing IDDM. *Diabetes Care*. 1989; 12: 1–11.
32. Gusev E.I., Kryzhanovskiy G.N. *Dizregulyatsionnaya patologiya nervnoy sistemy* [Disregulation disorders of the nervous system]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. 511 (in Russian).

УДК 577.2(045)

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8749

## НЕЙРОГЛИАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ В СЛОЕ КЛЕТОК ГРУШЕВИДНЫХ НЕЙРОЦИТОВ КОРЫ МОЗЖЕЧКА ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ\*

М.В. Егорова, О.С. Шубина

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева»,  
г. Саранск, Россия

e-mail: egorowa.marina@mail.ru

*Цель работы – изучить морфометрические особенности нейронов и глии, их соотношение в слое клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга половозрелых крыс-самцов в норме, после свинцовой интоксикации и черепно-мозговой травмы.*

*Материалы и методы. Для характеристики морфометрического состояния в слое клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга в условиях свинцовой интоксикации и черепно-мозговой травмы определяли содержание нормохромных, гипохромных и необратимо измененных нейронов. В нейрональной популяции выделяли свободные нейроны и нейроны с сателлитной глией, проводили подсчет количества глиальных клеток, общей и сателлитной глии. Определяли нейроглиальные соотношения как отношения плотности нейронов к плотности общей глии и плотности сателлитной глии, окружающей нейроны. Сателлитными считали глиоциты, находящиеся от тела клетки на расстоянии не более диаметра ее ядра. Определяли нейроглиальный индекс как отношение суммарного числа глиальных клеток к числу нейронов для каждого поля зрения.*

*Результаты. Сравнительный анализ цитологических особенностей нейронов и глии в норме, при интоксикации свинцом и черепно-мозговой травме выявил морфофункциональные изменения слоя клеток грушевидных нейроцитов. В контроле выявлялись нормохромные нейроны, после интоксикации ацетатом свинца преобладали гиперхромные нейроны, а после черепно-мозговой травмы определялись гипохромные клетки и деструктивно измененные клетки-тени. Отмечалось увеличение количества суммарной глии в сочетании с уменьшением глиального расстояния, что является защитно-приспособительной реакцией со стороны нейроглии и отражает поддержание жизнеспособности нейронов. Также происходило возрастание количества сателлитной глии, что указывало на высокую степень функциональной активности нейронов. Реакция нейроглии при интоксикации ацетатом свинца и черепно-мозговой травме носила количественный и качественный характер. Количество глиоцитов и нейроглиальное отношение в экспериментальных группах имело тенденцию к увеличению. Характер структурных изменений глии демонстрировал пластичность нервной ткани при разных экспериментальных воздействиях.*

**Ключевые слова:** кора мозжечка, нейрон, слой клеток грушевидных нейронов, клетки Пуркинье, ацетат свинца, черепно-мозговая травма, нейроглиальные соотношения.

**Введение.** В настоящее время, несмотря на достаточно полное изучение влияния тяжелых металлов и черепно-мозговой травмы

на строение и функционирование нервной системы, интерес к этой проблеме продолжает неуклонно возрастать [1–4]. В частности, назрела настоятельная проблема изучения влияния данных патологических процессов на нейроглиальные взаимоотношения в ЦНС, так как величина соотношения между глиальными и нервными клетками отражает динамику развития нервной ткани и может быть использована для оценки уровня морфологи-

\* Работа проводилась в рамках гранта на проведение научно-исследовательских работ по приоритетным направлениям научной деятельности вузов-партнеров по сетевому взаимодействию (ФГБОУ ВО «ЮУрГГПУ» и ФГБОУ ВО «МГПИ») по теме «Морфофункциональные последствия постнатального воздействия свинца на головной мозг белых крыс».

ческих изменений. Однако среди многочисленных работ этого плана в большинстве своем авторами приводятся лишь данные, касающиеся одного какого-либо компонента системы «нейрон – глия».

Одним из наиболее интересных и загадочных отделов мозга считается мозжечок, функции которого многообразны. Отслеживающийся рост патологии мозжечка и связанные с этим инвалидизация и смертность определяют необходимость дальнейшего углубления исследований этой части мозга [5–7]. Вопрос же об изменениях в системе «нейрон – глия» в мозжечке под воздействием свинца и черепно-мозговой травмы до настоящего времени остается недостаточно освещенным.

**Цель исследования.** Изучение морфометрических особенностей нейронов и глии, их соотношения в слое клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга половозрелых крыс-самцов в норме, после свинцовой интоксикации и черепно-мозговой травмы.

**Материалы и методы.** В работе использовали 30 половозрелых белых беспородных крыс-самцов массой 200–250 г. В контрольную группу вошли 10 животных. Опытную группу составили 10 животных, получавших в течение 7 дней перорально ацетат свинца  $Pb(CH_3COOH)_2 \times 3H_2O$  в дозе 45 мг/кг/сут (в пересчете на свинец), и 10 животных, которым наносилась черепно-мозговая травма легкой степени. Черепно-мозговую травму наносили под общей анестезией путем свободного падения груза на голову, которая, как правило, фиксировалась. Масса груза составляла 50 г, высота падения – 100 см. Отсутствие необходимости выполнять трепаницию черепа и непродолжительность подготовки животного к нанесению травмы делали эту модель простой и удобной. Животные забивались путем декапитации под наркозом эфира с хлороформом (1:1) с соблюдением директивы Европейского парламента от 22.09.2010 № 2010/63/EU «О защите животных, используемых для научных целей».

Материалом для исследования служили участки коры полушарий мозжечка головного мозга крыс. Для получения материала с

черепа ножницами срезали кожно-мышечные покровы, обнажая костную ткань. Из черепной коробки мозжечок доставали путем отделения височной, теменной, лобной, затылочной, носовой, слезной, клиновидной и других костей с последующим рассечением твердой и мягкой мозговых оболочек анатомическими ножницами [8–9].

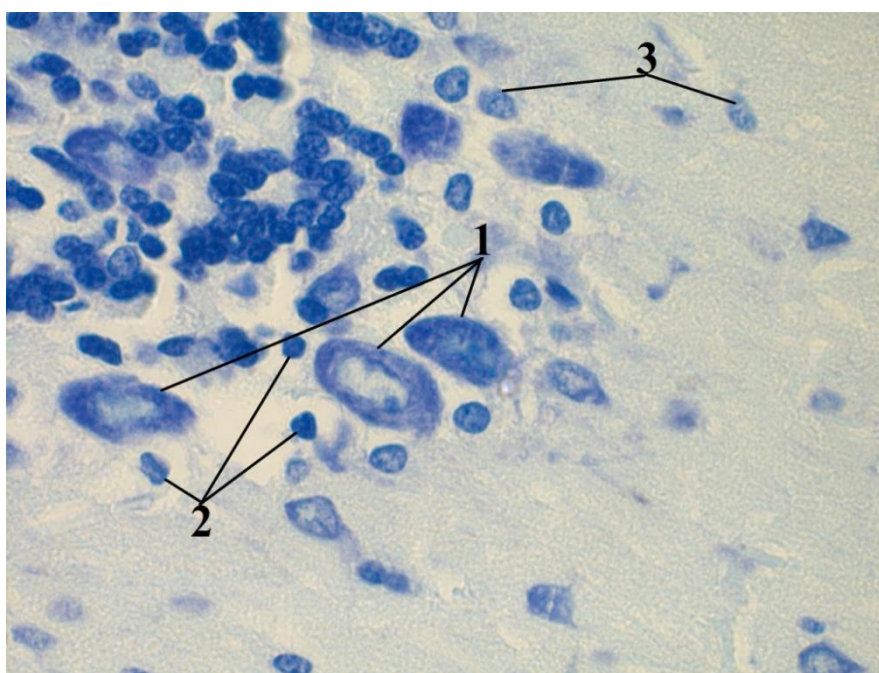
Для гистологического исследования мозжечок фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, подвергали промывке в проточной воде, обезвоживанию путем помещения исследуемого материала в спирты возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Изготавливали фронтальные срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы помещали на предметные стекла и окрашивали крезильным фиолетовым по Нисслию. Изучали 20 срезов коры полушарий мозжечка головного мозга белых крыс-самцов в норме, 20 срезов – при воздействии ацетата свинца и 20 срезов – при черепно-мозговой травме. На каждом срезе проводили цитоархитектоническую дифференцировку коры полушарий мозжечка в соответствии с его характеристикой. С помощью цифрового микроскопа Axio Imager.M2 (ZEISS, Япония) с программным обеспечением для анализа изображений AxioVision SE64 Rel. 4.8.3 и ZEN 2011 определяли содержание нормохромных, гиперхромных, гипохромных и необратимо измененных нейронов (сморщенные и клетки-тени). В нейрональной популяции выделяли свободные нейроны и нейроны с сателлитной глией, проводили подсчет количества глиальных клеток, общей и сателлитной глии. Далее определяли нейроглиальные соотношения как отношения плотности нейронов к плотности общей глии и плотности сателлитной глии, окружающей нейроны. При измерении плотности клеток учитывали только клетки с наличием профиля ядра и ядрышка, а также основные принципы дифференцировки нейронов и глиоцитов. Сателлитными считали глиоциты, находящиеся от тела клетки на расстоянии не более диаметра ее ядра. Определяли нейроглиальный индекс как отношение суммарного числа глиальных клеток к числу нейронов для каждого поля зрения.

Фотосъемку препаратов производили при помощи цифрового микроскопа Axio Imager.M2 (ZEISS, Япония) с программным обеспечением для анализа изображений AxioVision SE64 Rel. 4.8.3 и ZEN 2011 [1].

Для статистической обработки полученных результатов применяли параметрический критерий t Стьюдента. Распределения исследуемых показателей удовлетворяли двум обязательным условиям применения критерия t Стьюдента: нормальность распределения в обеих группах сравнения и равенство двух генеральных дисперсий в группах сравнения. Статистическую обработку результатов исследования проводили по S. Hanz с вычислением ( $\bar{x} \pm s_x$ ), где  $\bar{x}$  – среднее арифметическое,  $s_x$  – среднее квадратическое отклонение, при помощи программы Microsoft Excel. При оценке статистических гипотез принимали уровень значимости  $p < 0,05$  [10–16].

**Результаты и обсуждение.** Слой клеток грушевидных нейроцитов представлен клетками Пуркинью. Они являются основными нейрональными элементами, обеспечивающими функционирование мозжечка. Проведенные исследования показали, что в контроле клетки Пуркинью расположены в один ряд непосредственно под молекулярным слоем.

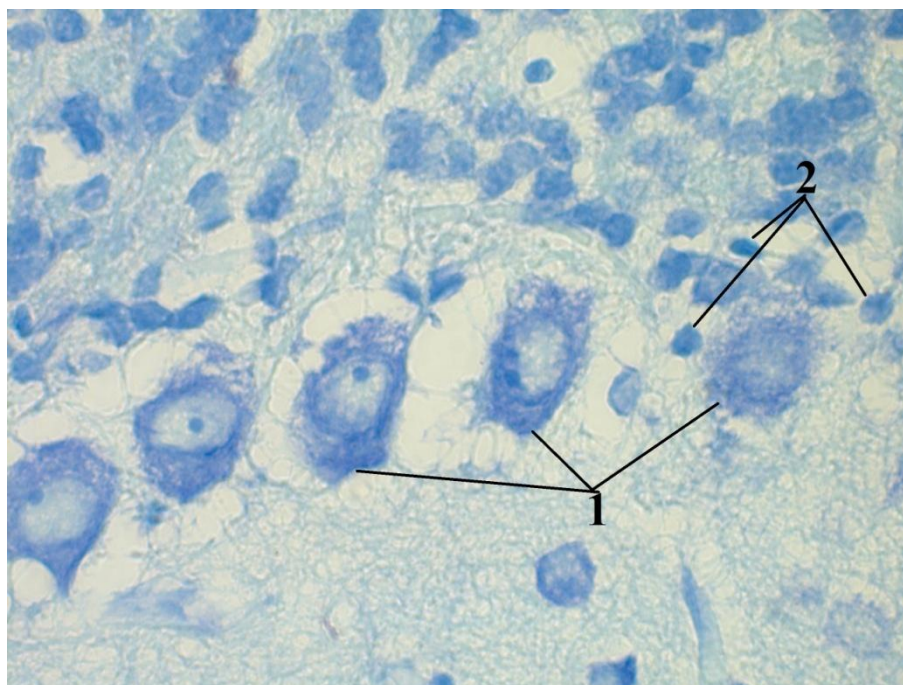
Клетки отдалены друг от друга примерно на одинаковое расстояние, ориентированы вертикально по отношению к поверхности коры мозжечка (рис. 1). Из форм морфологической изменчивости нейронов в зависимости от степени хромофилии их цитоплазмы были представлены нормохромные клетки. Они отличались четкими контурами ядра и перикариона. Ядра светлые, округлые, содержали базофильное ядрышко сферической формы, располагались в центре. Их структурно-функциональная организация соответствовала классическому представлению о строении нейронов. Этот тип клеток отражает состояние покоя. В слое клеток грушевидных нейроцитов были идентифицированы глиальные клетки – олигодендроциты и астроциты, которые встречались как в межнейрональном пространстве, так и на поверхности нейронов, формируя сателлитную глию. Олигодендроциты имели гиперхромные ядра округлой формы, а астроциты – крупные и светлые ядра в цитоплазме. Плотность свободных клеток Пуркинью в контрольной группе составляла  $171,68 \pm 8,58$  мкм<sup>2</sup>, нейронов с сателлитной глией –  $149,62 \pm 7,48$  мкм<sup>2</sup>, свободная глия в 1 мкм<sup>2</sup> была равна  $219,83 \pm 10,99$ . Нейроглиальный индекс составил  $2,15 \pm 0,11$  (табл. 1).



**Рис. 1.** Слой клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга белых крыс: 1 – клетки Пуркинью, 2 – олигодендроциты, 3 – астроциты. Окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю. Об. 100 × ок. 10

После интоксикации ацетатом свинца отмечалось неравномерное распределение клеток Пуркинье с эктопией в зернистый слой. Преобладали гиперхромные нервные клетки с повышенным содержанием в цитоплазме хроматофильного вещества. Иногда их ядра имели неровные границы, наблюдались очаги хроматолиза. Ядра окрашивались светлее из-за наличия эухроматина. Ядрышки крупные, занимали центральное положение, среди них выделялись умеренно гиперхромные, находившиеся, вероятно, в состоянии активного синтеза или запасания белковых

веществ. Плотность нейроглиоцитов по сравнению с контрольной группой возросла преимущественно за счет олигодендроцитов, располагающихся в виде небольших клеточных групп вблизи измененных нервных клеток (рис. 2). Плотность клеток Пуркинье уменьшилась на 20 % и составила  $137,34 \pm 6,87 \text{ мкм}^2$ . Число нейронов с сателлитной глией по сравнению с контролем увеличилось на 38 %, общее количество глиальных клеток возросло в 2 раза. Нейроглиальный индекс составил  $3,88 \pm 0,19$  (табл. 1).



**Рис. 2.** Слой клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга белых крыс после интоксикации свинцом:

1 – клетки Пуркинье, 2 – олигодендроциты.

Окраска крезилowym фиолетовым по Нисслю. Об. 100 × ок. 10

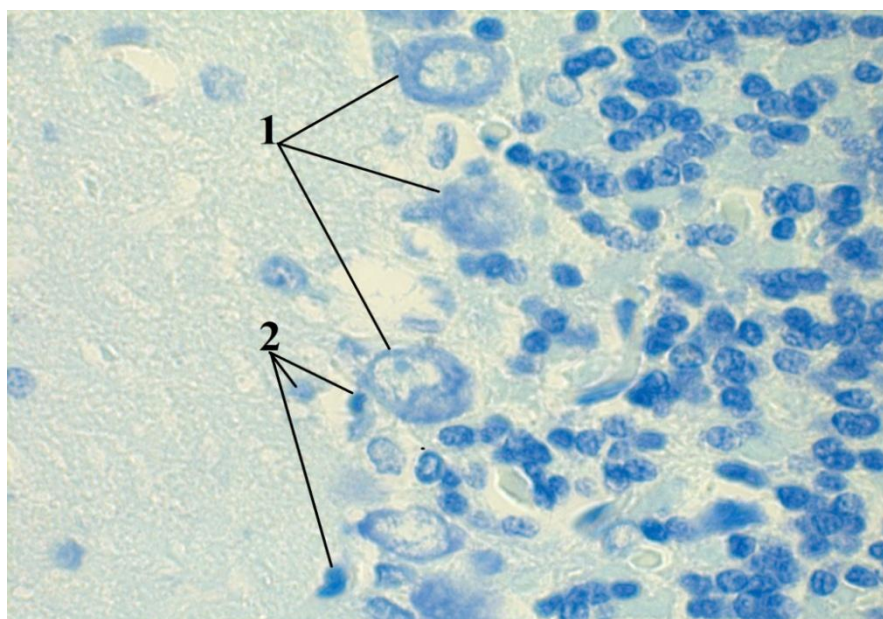
При исследовании слоя клеток грушевидных нейроцитов после черепно-мозговой травмы отмечались существенные изменения в морфологии нейрона. Контур перикарионов был нечетким, принимал вытянутую овальную форму, ядро и цитоплазма имели трудноразличимые границы. Вокруг нейронов были видны участки просветления. Выявлялись гипохромные нейроны, указывающие на то, что эти клетки долгое время находились на пике функциональной активности, а на момент исследования в них произошло ис-

тощение компенсаторных механизмов и, соответственно, снижение активности. Также встречались отдельные гиперхромные клетки, которые характеризовались нечеткими очертаниями ядра. После перенесенной травмы отмечалось распространение признаков некроза среди клеток Пуркинье, что подтверждало формирование симптомов повреждения и дисфункцию мозжечка после экспериментальной травмы. Определялись клетки в пограничном состоянии – клетки-тени, т.е. деструктивно измененные нейроны. Они



характеризовались глубоким разряжением цитоплазмы, отсутствием ядра и ядрышка. К ним также относились фрагменты нервных клеток, которые сложно, а иногда и невозможно отличить от распавшихся клеток (рис. 3). При черепно-мозговой травме плотность клеток Пуркинью уменьшилась на 15 % и составила  $145,93 \pm 7,29$  мкм<sup>2</sup>. Число нейро-

нов с сателлитной глией увеличилось по сравнению с контролем на 16 %. В основном нейрон контактировал с одним глиоцитом, реже – с двумя-тремя. Общее количество глиальных клеток после черепно-мозговой травмы превышало контроль в 1,5 раза. Нейроглиальный индекс составлял  $3,08 \pm 0,15$  (табл. 1).



**Рис. 3.** Слой клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга белых крыс после черепно-мозговой травмы:

1 – клетки Пуркинью, 2 – клетки-тени.

Окраска крезильным фиолетовым по Нислю. Об. 100 × ок. 10

Таблица 1

**Показатели нейроглиальных взаимоотношений в слое клеток грушевидных нейроцитов в норме, при интоксикации свинцом и черепно-мозговой травме**

Группа животных	Нейроны в 1 мкм <sup>2</sup>		Свободная глия в 1 мкм <sup>2</sup> (% от общей глии)	Нейроглиальный индекс
	свободные	с сателлитной глией		
Контроль	$171,68 \pm 8,58$	$149,62 \pm 7,48$	$219,83 \pm 10,99$	$2,15 \pm 0,11$
Ацетат свинца	$137,34 \pm 6,87^*$	$92,76 \pm 4,64^*$	$439,66 \pm 21,98^*$	$3,88 \pm 0,19$
Черепно-мозговая травма	$145,93 \pm 7,29^*$	$119,69 \pm 5,98^*$	$329,75 \pm 16,49^*$	$3,08 \pm 0,15$

**Примечание.** \* – достоверные различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Проведенные исследования позволили изучить морфометрические особенности нейронов и глии в слое клеток грушевидных нейроцитов коры полушарий мозжечка головного мозга половозрелых крыс-

самцов в норме, после свинцовой интоксикации и черепно-мозговой травмы.

Сравнительный анализ цитологических особенностей нейронов и глии в норме, при интоксикации свинцом и черепно-мозговой

травме выявил морфофункциональные изменения слоя клеток грушевидных нейроцитов. В контрольной группе выявлялись нормохромные нейроны, после интоксикации ацетатом свинца преобладали гиперхромные нейроны, а после черепно-мозговой травмы определялись гипохромные клетки и деструктивно измененные клетки-тени. Увеличение количества суммарной глиии в сочетании с уменьшением глиального расстояния является защитно-приспособительной реакцией со стороны нейроглии и отражает поддерживающие жизнеспособности оставшихся нейронов.

Вместе с тем происходило возрастание количества сателлитной глиии, что указывало на высокую степень функциональной активности нейронов. Реакция нейроглии при интоксикации ацетатом свинца и черепно-мозговой травме носила количественный и качественный характер. Количество глиоцитов и, как следствие, нейроглиальное отношение в обеих экспериментальных группах имело тенденцию к увеличению. Характер структурных изменений глиии демонстрировал высокую пластичность нервной ткани при разных экспериментальных воздействиях.

### Литература

1. Лобанов С.А., Емелёва Т.Ф., Данилов А.В. Мозжечок и внешние факторы. Медицинский вестник Башкортостана. 2006; 1: 75–77.
2. Степаненко А.Ю. Динамика возрастных изменений макроанатомических показателей мозжечка человека. Світ медицини та біології. 2011; 2: 47–49.
3. Шубина О.С., Малкина О.Н., Тимошкина О.И. Влияние свинца на нейроны головного мозга белых крыс. Актуальные проблемы науки в студенческих исследованиях (биология, экология и химия): материалы Всероссийской заочной научно-практической конференции. 28 марта 2014 г. Саранск; 2014: 37–39.
4. Lu M.H., Tang N., Ali S.F. Effects of single injection of methylazoxymethanol at postnatal day one on cell proliferation in different brain regions of male rats. Neurotoxicology. 2000; 21 (6): 1145–1151.
5. Дуденкова Н.А., Шубина О.С. Цитологическая оценка репродуктивной способности семенников самцов белых крыс после воздействия ацетата свинца. Современная биология: актуальные вопросы: материалы V Международной научно-практической конференции. 13–14 февраля 2015 г. Санкт-Петербург; 2015: 53–56.
6. Малиновская Н.В. Морфогистохимические характеристики системы «нейрон – глиия – капилляр» и липидная пероксидация в базальных ядрах мозга человека при старении: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2003. 34.
7. Данилов А.В. Структурно-функциональные особенности мозжечка крыс при действии алкоголя и физической нагрузки: дис. ... канд. биол. наук. Уфа; 2009. 173.
8. Рыжавский Б.Я., Васильева Е.В., Соколова Т.В. Морфологические особенности мозжечка потомства крыс-самок, подвергнутых перед беременностью длительному эмоциональному стрессу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003; 2: 235–238.
9. Углов Б.А., Котельников Г.П., Углова М.В. Статистический анализ и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях. Самара: Самарский Дом печати; 1994. 67.
10. Шубина О.С., Мельникова Н.А., Грызлова Л.В., Киреева Ю.В. Влияние свинца на пренатальное и постнатальное развитие организма: коллективная монография. Саранск: Мордов. гос. пед. ин-т; 2012. 118.
11. Цехмистренко Т.А. Сравнительная характеристика развития филогенетически отличающихся зон коры мозжечка человека в постнатальном онтогенезе. Новые исследования. 2012; 2 (31): 63–69.
12. Белошицкий В.В. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте. Украинский нейрохирургический журнал. 2008; 4: 9–15.
13. Макаров А.Ю. Последствия ЧМТ и их классификация. Неврологический журнал. 2001; 2: 38–42.
14. Gaetz M. The neurophysiology of brain injury. Clin. Neurophysiol. 2004; 115 (1): 4–18.
15. Maas A.I.R., Stocchetti N., Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. Lancet Neurol. 2008; 7: 728–741.
16. Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Белолобская Д.С. Отдаленные последствия пренатального воздействия свинца на развитие головного мозга крыс. Морфология. 2007; 1: 27–30.

## NEUROGLIAL CELL RATIO IN PIRIFORM NEUROCYTE LAYER OF CEREBELLAR CORTEX AFTER LEAD INTOXICATION AND TRAUMATIC BRAIN INJURY

M.V. Egorova, O.S. Shubina

*Mordovia State Pedagogical Institute named after M.E. Evseev, Saransk, Russia*

e-mail: egorowa.marina@mail.ru

*The purpose of this trial was to examine the morphometric features of neurons and glia, their ratio in the piriform neurocyte layer of cerebellar cortex in mature male rats in the norm, after lead intoxication and after traumatic brain injury.*

*Materials and Methods. The amount of normochromic, hyperchromic, hypochromic and irreversibly altered neurons was determined to describe the morphometric state in the piriform neurocyte layer of cerebellar cortex under lead intoxication and after traumatic brain injury. The authors isolated free neurons and satellite glial neurons in the neuronal population and counted the number of glial cells, total and satellite glia. Neuroglial ratio was determined as neuronal density ratio to total glia density and satellite glial density. Gliocyte was considered to be satellite, if it was located no further than the diameter of its nucleus from the cell body. The neuroglial index was defined as the ratio of the total number of glial cells to the number of neurons for each visual field.*

*Results. Comparative analysis of neuron and glia cytological characteristics in the norm, after lead intoxication and after traumatic brain injury revealed morphofunctional changes in the piriform neurocyte layer. Control also revealed normochromic neurons. Hyperchromic neurons predominated after lead acetate intoxication but hypochromic cells and destructively altered shadow cells were determined after traumatic brain injury. There was an increase in the amount of total glia in combination with a decrease in glial distance. It indicated neuroglial protective-adaptive response and reflected the maintenance of neuron viability. There was also an increase in the amount of satellite glia, which indicated a high degree of neuron functional activity. The neuroglial reaction under lead acetate intoxication and after traumatic brain injury was of both quantitative and qualitative character. The number of gliocytes and the neuroglial ratio in the experimental groups tended to increase. Structural changes in glia demonstrated the nervous tissue plasticity under various experimental influences.*

**Keywords:** cerebellar cortex, neuron, piriform neurocyte layer, Purkinje cells, lead acetate, traumatic brain injury, neuroglial ratio.

### References

1. Lobanov S.A., Emeleva T.F., Danilov A.V. Mozzhechok i vneshnie faktory [Cerebellum and external factors]. *Meditzinskiy vestnik Bashkortostana*. 2006; 1: 75–77 (in Russian).
2. Stepanenko A.Yu. Dinamika vozrastnykh izmeneniy makroanatomicheskikh pokazateley mozzhechka cheloveka [Dynamics of age-related changes in macro-anatomic indices of cerebellum]. *Svit meditsini ta biologii*. 2011; 2: 47–49 (in Russian).
3. Shubina O.S., Malkina O.N., Timoshkina O.I. Vliyanie svintsa na neyrony golovnogo mozga belykh krysov [Lead effect on brain neurons in white rats]. *Aktual'nye problemy nauki v studencheskikh issledovaniyakh (biologiya, ekologiya i khimiya): materialy Vserossiyskoy zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Topical scientific problems in student research (biology, ecology and chemistry): Proceedings of All-Russian research-to-practice conference]. March, 28, 2014. Saransk; 2014: 37–39 (in Russian).
4. Lu M.H., Tang N., Ali S.F. Effects of single injection of methylazoxymethanol at postnatal day one on cell proliferation in different brain regions of male rats. *Neurotoxicology*. 2000; 21 (6): 1145–1151.
5. Dudenkova N.A., Shubina O.S. Tsitologicheskaya otsenka reproduktivnoy sposobnosti semennikov samtsov belykh krysov posle vozdeystviya atsetata svintsa [Cytological evaluation of testicular reproductive ability in white male rats after lead acetate intoxication]. *Sovremennaya biologiya: aktual'nye voprosy: materialy V Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern biology: Topical issues: Proceedings of the 5<sup>th</sup> International research-to-practice conference]. February, 13–14, 2015. St. Petersburg; 2015: 53–56 (in Russian).

6. Malinovskaya N.V. *Morfogistokhimicheskie kharakteristiki sistemy «neyron-gliya-kapillyar» i lipidnaya peroksidatsiya v bazal'nykh yadrakh mozga cheloveka pri starenii* [Morphohistochemical characteristics of the “neuron-glia-capillary” system and lipid peroxidation in the basal nucleus of the human brain at aging]: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Moscow; 2003. 34 (in Russian).
7. Danilov A.V. *Strukturno-funktional'nye osobennosti mozzhechka krys pri deystvii alkogolya i fizicheskoy nagruzki* [Structural and functional characteristics of rat cerebellum under alcoholic influence and physical activity]: dis. ... kand. biol. nauk. Ufa; 2009. 173 (in Russian).
8. Ryzhavskiy B.Ya., Vasil'eva E.V., Sokolova T.V. *Morfologicheskie osobennosti mozzhechka potomstva krys-samok, podvergnutykh pered beremennost'yu dlitel'nomu emotsional'nomu stressu* [Morphological characteristics of cerebellum in female rat offspring exposed to pre-pregnancy prolonged emotional stress]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2003; 2: 235–238 (in Russian).
9. Uglov B.A., Kotel'nikov G.P., Uglova M.V. *Statisticheskiy analiz i matematicheskoe modelirovanie v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh* [Statistical analysis and mathematical modeling in biomedical research]. Samara: Samarskiy Dom pechati; 1994. 67 (in Russian).
10. Shubina O.S., Mel'nikova N.A., Gryzlova L.V., Kireeva Yu.V. *Vliyaniye svintsa na prenatal'noe i postnatal'noe razvitiye organizma* [Lead effect on prenatal and postnatal development of the organism]: kolektivnaya monografiya. Saransk: Mordovskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy institut. Saransk; 2012. 118 (in Russian).
11. Tsekhmistrenko T.A. *Sravnitel'naya kharakteristika razvitiya filogeneticheski otlichayushchikhsya zon kory mozzhechka cheloveka v postnatal'nom ontogeneze* [Comparative developmental characteristics of phylogenetically different zones of cerebellar cortex in postnatal ontogenesis]. *Novye issledovaniya*. 2012; 2 (31): 63–69 (in Russian).
12. Beloshitskiy V.V. *Printsipy modelirovaniya cherepno-mozgovoy travmy v eksperimente* [Principles of experimental traumatic brain injury modeling]. *Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal*. 2008; 4: 9–15 (in Russian).
13. Makarov A.Yu. *Posledstviya ChMT i ikh klassifikatsiya* [The consequences of traumatic brain injuries and their classification]. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2001; 2: 38–42 (in Russian).
14. Gaetz M. *The neurophysiology of brain injury*. *Clin. Neurophysiol.* 2004; 115 (1): 4–18.
15. Maas A.I.R., Stocchetti N., Bullock R. *Moderate and severe traumatic brain injury in adults*. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 728–741.
16. Ryzhavskiy B.Ya., Lebed'ko O.A., Belolyubskaya D.S. *Otdalennyye posledstviya prenatal'nogo vozdeystviya svintsa na razvitiye golovnogo mozga krys* [Long-term effects of prenatal lead exposure on neurodevelopment in rats]. *Morfologiya*. 2007; 1: 27–30 (in Russian).

УДК 611.636; 611.637/613.632.4  
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8751

## ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ ТИОТРИАЗОЛИНОМ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОСТАТЫ И СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ КРЫС, ВЫЗВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПАРОВ ЭПИХЛОРИДИРИНА

И.С. Волошина

ГУ Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет  
им. Святителя Луки», г. Луганск, Украина

e-mail: is\_voloshina@mail.ru

*Целью исследования было определение влияния тиотриазолина как корректора морфометрических показателей предстательной железы и семенных пузырьков у неполовозрелых крыс, которые в эксперименте подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина.*

*Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 90 белых крысах-самцах, которые были введены в эксперимент в возрасте 4 нед. с начальной массой 40–50 г. Крысы были разделены на контрольную и экспериментальные серии. Контрольную серию составляли интактные крысы. Первая экспериментальная серия была представлена крысами, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в концентрации 10 мг/м<sup>3</sup> в течение 60 дней. Вторую серию составили животные, которые на фоне влияния эпихлоргидрина получали в качестве корректора тиотриазолин в дозе 117 мг/кг внутривнутрибрюшинно. С помощью программы Master of Morphology были определены линейные размеры семенных пузырьков. Также определялась абсолютная и относительная масса простаты и семенных пузырьков. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилином и эозином.*

*Результаты. 60-дневное ингаляционное воздействие эпихлоргидрина у белых крыс неполовозрелого возраста приводит к снижению массы предстательной железы и семенных пузырьков, а также к уменьшению их линейных размеров и дестабилизации структурно-функционального состояния во все исследуемые сроки после прекращения действия ксенобиотика. Применение цитопротектора тиотриазолина в данных условиях приводит к скорейшему восстановлению структуры изучаемых органов в периоде реадaptации, что подтверждается на гистологическом уровне.*

*Заключение. Использование тиотриазолина в качестве корректора морфологических изменений предстательной железы и семенных пузырьков на фоне действия эпихлоргидрина приводит к скорейшему восстановлению структур органов, что проявляется в виде уменьшения разницы между показателями интактных крыс и животных, подвергшихся воздействию токсина.*

**Ключевые слова:** предстательная железа, семенные пузырьки, тиотриазолин, эпихлоргидрин, крыса.

**Введение.** В последнее время особое внимание уделяется роли токсических агентов в развитии мужской субфертильности и бесплодия [1, 2]. Показатели репродуктивного здоровья населения все чаще рассматриваются в качестве чувствительного индикатора экологического неблагополучия. Сегодня в быту и промышленности интенсивно используется огромное количество синтетических органических веществ, в т.ч. полученных на основе эпоксидных смол. Они широко применяются в народном хозяйстве, авто- и судостроении, нефтяной промышленности;

используются для производства лакокрасочных покрытий, клеев, современных моющих средств, косметики и т.п. [3–6]. При использовании эпоксидных материалов в рабочую зону могут попадать их летучие компоненты [6], такие как эпихлоргидрин (ЭХГ) и толуол, а также аэрозоли выходных и промежуточных продуктов синтеза.

Данные литературы о токсическом повреждении мужской половой системы после воздействия на организм ЭХГ достаточно противоречивы. В то же время сложные и неблагоприятные обстоятельства, а в ряде ре-

гионов и катастрофическая экологическая ситуация требуют лечебных, профилактических мероприятий коррекции в области репродуктивной токсикологии, направленных на улучшение или сохранение здоровья населения [7]. Среди средств коррекции состояний, вызванных воздействием летучих компонентов эпоксидных смол, особое внимание уделяется как веществам природного происхождения, так и традиционной медикаментозной терапии. Одним из перспективных препаратов синтетического происхождения является тиотриазолин, обладающий мембранопротекторным, антиоксидантным, десенсебилизирующим и другими эффектами. Основным механизмом его действия является улучшение образования и расхода энергии через АТФ, а также восстановления баланса между свободнорадикальным окислением и антиоксидантной защитой [8, 9].

**Цель исследования.** Определение влияния тиотриазолина как препарата-корректора на морфометрические показатели предстательной железы и семенных пузырьков у неполовозрелых крыс, которые в эксперименте подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование выполнено на 90 белых крысах-самцах, которые были введены в эксперимент в возрасте 4 нед. с начальной массой 40–50 г. Животные были получены из вивария ГУ «Луганский государственный медицинский университет». Содержание и манипуляции над животными выполнялись в соответствии с основными этическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», ратифицированной в 1985 г. в Страсбурге [10]; стандартом идентичного международного документа OECD Test № 421 (Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test) [11]; рекомендациями «О правовых, законодательных и этических нормах и требованиях при выполнении научных морфологических исследований» [12].

Крысы были разделены на контрольную и экспериментальные серии. Контрольную серию (К) составляли интактные крысы. Пер-

вая экспериментальная серия (серия I) была представлена крысами, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина в концентрации 10 мг/м<sup>3</sup> в течение 60 дней, 5 дней в неделю, 5 ч в сутки. Вторую серию (серия I-ТЗ) составили животные, которые на фоне влияния эпихлоргидрина получали в качестве корректора тиотриазолин в дозе 117 мг/кг внутривнутрибрюшинно. Условия создавались с помощью специальной установки, которая состоит из затравочной камеры и камеры, в которой поддерживалась необходимая концентрация действующего вещества; датчика толуола и вспомогательного оборудования. Каждая серия была разделена на пять групп (по 6 крыс в каждой) в соответствии со сроками выведения животных из эксперимента на 1, 7, 15, 30 и 60-е сут.

После окончания эксперимента животных взвешивали на лабораторных весах и выводили путем декапитации под эфирным наркозом, соблюдая «Методические рекомендации по выводу лабораторных животных из эксперимента».

Внутренние органы половой системы крыс извлекали единым комплексом с окружающей жировой тканью и тщательно препарировали, взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг. Полученные органы с помощью Video Presenter SVP-5500 фотографировали для создания обзорных фотографий, а также для дальнейшего макроморфометрического анализа, который осуществляли с помощью оригинальной компьютерной программы Master of Morphology, 2008. С помощью вышеупомянутой программы были определены линейные размеры семенных пузырьков. Кроме того, определялись такие показатели, как абсолютная и относительная масса органов.

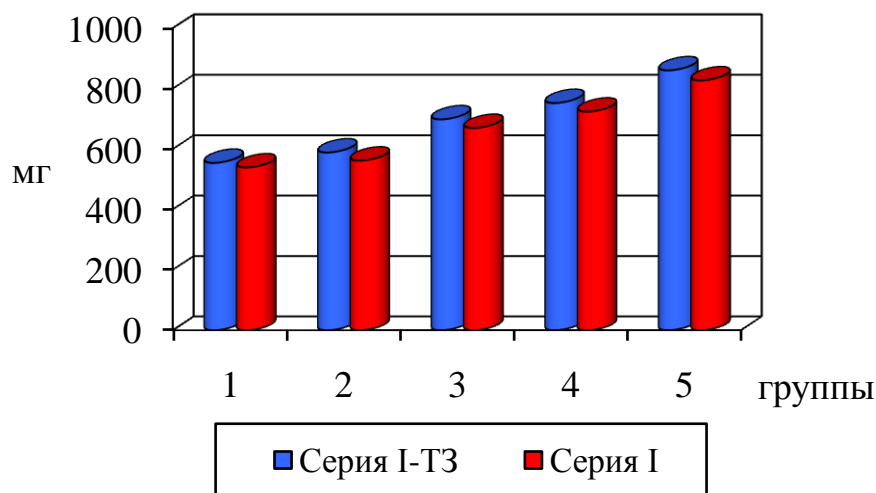
Фиксацию органов проводили в 10 % растворе нейтрального формалина с последующей промывкой проточной водой и обезвоживанием в батарее спиртов возрастающей концентрации по общепринятой методике. Материал заливали в парафиновые блоки. На микротоме получали срезы толщиной 4–5 мкм. Окраску препаратов осуществляли гематоксилином и эозином. Детали гистологического строения срезов изучали с помощью

микроскопа Olympus BX-41 с использованием объективов Plan 4× ∞/-, Plan 10× ×/0,25, Plan 40× ×/0,65 ∞ / 0,17.

С помощью статистических методов исследования и программы Basic Statistic.6.0 определяли среднее (Mean), среднее квадратическое отклонение (SD) в каждой группе, критерий Стьюдента (t). Достоверной считали статистическую погрешность менее 5 % ( $p < 0,05$ ). Коэффициент Стьюдента и уровень значимости обозначали как  $p_1$  и  $t_1$  соответственно при сравнении значений групп контрольной и экспериментальной серии I и  $p_2$ ,  $t_2$  – при сравнении значений групп I и I-T3 серий.

**Результаты и обсуждение.** При проведении исследования мы установили, что абсолютная масса предстательной железы крыс, которые подвергались ингаляционному воздействию эпихлоргидрина, была значительно ниже контрольных значений – на 9,31–17,51 %, при-

чем максимальное снижение массы отмечалось в первые два срока реадaptации. Так, на 7-е сут после прекращения действия эпихлоргидрина абсолютная масса простаты была равна 561,17 мг, что составляло 85,7 % ( $p=0,006$ ) от контрольных значений соответствующей группы. Применение тиотриазолина привело к сокращению разрыва между показателями. Статистически достоверная разница между показателями абсолютной массы предстательной железы крыс, которые в эксперименте на фоне эпихлоргидрина получали тиотриазолин, и контрольной серией определена на 7-е и 60-е сут периода реадaptации. Так, на 60-е сут абсолютная масса простаты крыс I-T3 серии составляла 860 мг, или 94,35 % ( $p=0,033$ ) от показателя одноименной группы контрольной серии, и на 4,03 % ( $p=0,348$ ) превышало показатель соответствующей группы I серии (рис. 1).



**Рис. 1.** Показатели абсолютной массы предстательной железы неполовозрелых животных, подвергавшихся воздействию ЭХГ, и крыс, которые на фоне действия ЭХГ получали тиотриазолин

Абсолютная масса семенных пузырьков крыс, которые подвергались влиянию ЭХГ, в разные сроки после окончания эксперимента была ниже контрольных значений. Так, абсолютная масса правого семенного пузырька на 1-е сут составляла 190,33 мг, что на 13,36 % ( $p=0,022$ ) меньше показателей К. Средний показатель абсолютной массы левого семенного пузырька крыс, которые были выведены

из эксперимента на 1, 7, 15 и 30-е сут после прекращения действия ЭХГ, был статистически значимо ниже показателей соответствующих групп К. Так, на 1-е сут после окончания эксперимента он составлял 186,67 мг, или 85,83 % ( $p=0,012$ ) от контроля. Семенные пузырьки крыс, которые получали тиотриазолин, по массе были больше, нежели у животных, которые корректор не получали. Так,

средний показатель относительной массы правого семенного пузырька через 15 и 30 дней после прекращения действия ЭХГ у животных серии I-T3 составил 91,48 ( $p=0,003$ ) и 94,75 % ( $p=0,043$ ) по отношению к контролю, что превышало показатели соответствующих групп серии I соответственно на 5,13 ( $p=0,241$ ) и 4,36 % ( $p=0,362$ ). Относительная масса левого семенного пузырька крыс 3-й группы серии I-T3 статистически достоверно отличалась от показателя контрольной серии – была меньше последнего на 8,31 % ( $p=0,050$ ) – и не достоверно превышала показатели серии I на 3,59 % ( $p=0,412$ ).

Линейные размеры семенных пузырьков крыс I серии так же, как и масса органов, были ниже показателей контрольной серии. А размеры крыс I-T3 серии превышали показатели I серии и приближались к контрольным значениям. Например, средний показатель длины правого семенного пузырька крыс I серии на 7-е сут после прекращения действия ЭХГ был на уровне 9,77 мм, что составляло 89,78 % ( $p=0,079$ ) от показателей соответствующей группы K, а у животных I-T3 серии на 1-е сут был равен 10,34 мм, что составляло 95,04 % ( $p=0,214$ ) от показателя соответствующей группы контроля и превышало показатель группы I серии на 5,83 % ( $p=0,406$ ).

Длина левого семенного пузырька крыс, которые на фоне действия ЭХГ получали тиотриазолин, в 1-е сут равнялась 9,64 мм, что недостоверно превышало показатель соответствующей группы I серии на 5,82 % ( $p=0,472$ ), а ширина, наоборот, оказалась достоверно большей показателя соответствующей группы животных, которые корректор не получали, – на 5,94 % ( $p=0,027$ ).

Статистически значимая разница между показателем длины левого семенного пузырька контрольной и I серий установлена у крыс 1, 4 и 5-й групп. Так, этот показатель был меньше контроля в 1-е сут на 10,42 % ( $p=0,002$ ), на 30-е сут – на 7,99 % ( $p=0,004$ ), на 60-е сут – на 6,88 % ( $p=0,016$ ). Ширина левого семенного пузырька у животных I серии была достоверно ниже показателей K серии: у крыс 1 и 3 групп I серии она составляла 5,22 и 5,41 мм соответственно, что на

10,62 ( $p=0,038$ ) и 8,15 % ( $p=0,011$ ) меньше показателя соответствующих групп серии K.

При гистологическом исследовании предстательной железы крыс 1, 2 и 3-й групп, которые подвергались воздействию эпихлоргидрина, особое внимание привлекает к себе интерстициальный отек, десквамация железистого эпителия, а также скопления клеток в просвете ацинусов и интерстиции простаты (рис. 2Б). Предстательная железа неполовозрелых крыс экспериментальной серии I-T3 представлена мышечно-эластичной стромой и трубчато-альвеолярными простатическими железами. Секреторные отделы небольшого размера с небольшим количеством простатического секрета. Кое-где в интерстиции наблюдалось скопление клеток (рис. 2А).

На 1, 7 и 15-е сут после прекращения действия ЭХГ у крыс I серии при гистологическом исследовании семенных пузырьков наблюдалось уменьшение количества складок слизистой оболочки и разрушение значительной части эпителия. Следует отметить, что некоторые секреторные отделы пузырьков были опустошены, а другие, наоборот, переполнены густым секретом. К тому же наблюдался процесс отшелушивания тубулоальвеолярных железистых эпителиальных клеток в просвет.

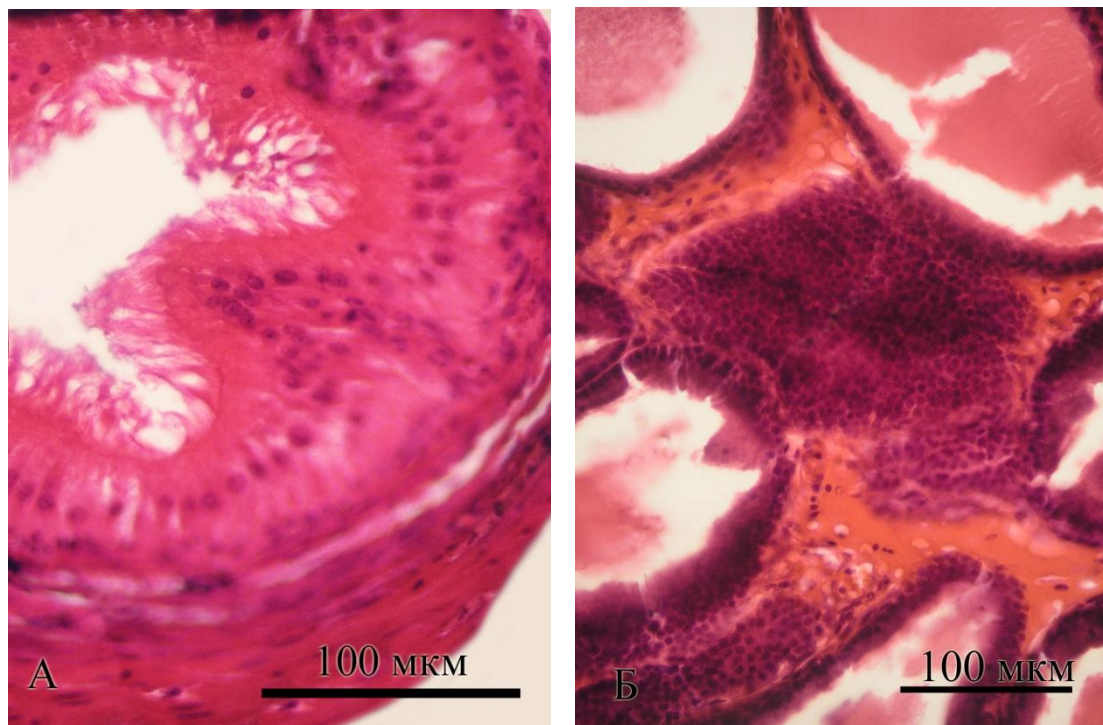
Секреторные отделы семенных пузырьков крыс I-T3 серии заполнены незначительным количеством секрета. Эпителий псевдомногослойный, интерстиций представлен рыхлой волокнистой тканью и значительным количеством гладкомышечных волокон. Только некоторые отделы были со слущенными клетками тубулоальвеолярного железистого эпителия.

**Заключение.** Таким образом, 60-дневное ингаляционное воздействие эпихлоргидрина с единоразовой экспозицией в течение 5 ч в концентрации 10 мг/кг у белых крыс неполовозрелого возраста обуславливает снижение массы предстательной железы и семенных пузырьков, а также уменьшение их линейных размеров и дестабилизацию структурно-функционального состояния во все исследуемые сроки после прекращения действия ксенобиотика. В то же время использование тиотриазолина в качестве корректора приво-



дит к скорейшему восстановлению структур органов, что подтверждается на гистологическом уровне и проявляется в виде уменьше-

ния разницы между показателями контрольной и серии крыс, подвергшихся воздействию ЭХГ.



**Рис. 2.** Предстательная железа неполовозрелой крысы:  
 А – фрагмент ацинуса крыс серии I-T3;  
 Б – интерстициальный отек, скопление клеток в интерстиции крыс серии I.  
 Окраска гематоксилином и эозином

## Литература

1. Scialli A., Zinaman M. Reproductive toxicology and Infertility. McGraw-Hill, Inc.; 1993. 338.
2. Wyrobek A. Male biomarkers of abnormal reproductive outcome. Health Environ Digest. 1990; 4: 1–4.
3. Высоцкий И.Ю. Фармакологическая регуляция активности ферментов, принимающих участие в метаболизме эпоксидных соединений. Вестник СумДУ. 2002; 8 (41): 5–12.
4. Давыдова Н.С., Бодиенкова Г.М. Роль генетических маркеров крови АВО-НЛА-систем в формировании повышенной чувствительности организма к производственному аллергену эпихлоргидрину. Медицина труда и промышленная экология. 2002; 11: 16–19.
5. Теплова Т.Е., Богатырева Е.В., Ли Я.Б., Василенко И.В., Мухин В.В. К вопросу о нормировании модифицированной эпоксидной смолы марки уп-666-4 в воздухе рабочей зоны. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2005; 2: 84–88.
6. Каликин К.Г., Высоцкий И.Ю., Гречишкина Т.Ф., Сиротина М.О. Состояние перекисного окисления липидов в организме животных при воздействии летучих компонентов эпоксидных смол. Украинський медичний альманах. 2008; 11 (6) (додаток): 136.
7. Дейнека С.Е. Цитопротекторный эффект эхинацеи пурпурной относительно токсического воздействия свинца и кадмия. Современные проблемы токсикологии. 2000; 1: 47–48.
8. Каюмов У.К. Новые перспективы применения тиотриазолина в общей врачебной практике. Запорожский медицинский журнал. 2010; 12 (5): 34–36.
9. Козловский В.И., Коневалова Н.Ю., Козловская С.П. Новый цитопротектор тиотриазолин. Вестник фармации. 2007; 4 (38): 1–5.
10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. And other scientific purposes. Coun. of Europe. Strasbourg; 1986. 53.

11. Евразийский совет по стандартизации, метрологии и сертификации (ЕАСС). Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке репродуктивной/эмбриональной токсичности (скрининговый метод). М.: Стандартинформ; 2013: 18.
12. Мишалов В.Д., Чайковский И.В., Твердохлеб Ю.Б. О правовых, законодательных и этических нормах и условиях при выполнении научных морфологических исследований. Морфология. 2007; 1 (2): 108–115.

## USE OF TIOTRIAZOLINE FOR CORRECTION OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT'S PROSTATE AND SEMINAL VESICLES CAUSED BY EXPOSURE TO EPICHLORHYDRIN VAPOR

I.S. Voloshina

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Ukraine

e-mail: is\_voloshina@mail.ru

*The study aimed at determining the effect of tiotriazoline as a corrector of morphometric parameters of the prostate gland and seminal vesicles in immature rats. The experimental rats were exposed to epichlorohydrin inhalation.*

*Materials and Methods. An experimental study was performed on 90 white male rats, which were introduced into the experiment at the age of 4 weeks, initial mass 40–50 g. The rats were divided into control and experimental groups. The control group consisted of intact rats. In the experimental group, rats were exposed to epichlorohydrin inhalation (10 mg/m<sup>3</sup> during 60 days). In the second group rats, along with epichlorohydrin vapor, received tiotriazoline (117 mg/kg in abdominally) as a corrector. Linear size of seminal vesicles was determined using computer program for Morphometric Research "Master of Morphology". The absolute and specific weights of the prostate and seminal vesicles were also determined. The author used hematoxylin and eosin for staining technique.*

*Results. The experiment showed that 60-day epichlorohydrin inhalation in white immature rats resulted in a decrease in prostate gland and seminal vesicles weights. The author also observed a decrease in their linear size and destabilization of their structural and functional state after xenobiotic determination. Under the abovementioned conditions the use of cytoprotector tiotriazoline results in early recovery of the organ structure during the reconditioning period. The data were confirmed at the histological level.*

*Conclusion. The use of tiotriazoline as a corrector of the morphological changes in the prostate gland and seminal vesicles along with epichlorohydrin leads to early recovery of the organ structures. It is proved by the decrease in the difference between the indices of intact rats and those exposed to toxin.*

**Keywords:** prostate gland, seminal vesicles, thiotriazolin, epichlorohydrin, rat.

### References

1. Scialli A., Zinaman M. *Reproductive toxicology and Infertility*. McGraw-Hill, Inc.; 1993. 338.
2. Wyrobek A. Male biomarkers of abnormal reproductive outcome. *Health. Environ. Digest*. 1990; 4: 1–4.
3. Vysotskiy I.Yu. Farmakologicheskaya regulyatsiya aktivnosti fermentov, prinimayushchikh uchastie v metabolizme epoksidnykh soedineniy [Pharmacological regulation of the enzyme activity involved in the metabolism of epoxy bonding]. *Vestnik Sum DU*. 2002; 8 (41): 5–12 (in Russian).
4. Davydova N.S., Bodienkova G.M. Rol' geneticheskikh markerov krovi AVO-NLA-sistem v formirovaniy povyshennoy chuvstvitel'nosti organizma k proizvodstvennomu allergenu epikhlorgidrinu. [Role of genetic blood markers of ABO-HLA systems in hypersensitivity to occupational allergen epichlorohydrin]. *Meditcina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2002; 11: 16–19 (in Russian).
5. Teplova T.E., Bogatyreva E.V., Li Ya.B., Vasilenko I.V., Mukhin V.V. K voprosu o normirovaniy modifitsirovannoy epoksidnoy smoly marki up-666-4 v vozdukh rabochey zony [Rationing of the modified epoxy resin (up-666-4) in the air of the working zone]. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2005; 2: 84–88 (in Russian).

6. Kalikin K.G., Vysotskiy I.Yu., Grechishkina T.F., Sirotina M.O. Sostoyanie perekisnogo okisleniya lipidov v organizme zhivotnykh pri vozdeystvii letuchikh komponentov epoksidnykh smol [State of lipid peroxidation in animals under the influence of epoxy resin volatile components]. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh*. 2008; 11 (6): 136 (in Russian).
7. Deyneka S.E. Tsitoprotekturnyy effekt ekhinatsei purpurnoy otnositel'no toksicheskogo vozdeystviya svintsya i kadmiya [Cytoprotective effect of echinacea purpurea with respect to lead and cadmium toxic effects]. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2000; 1: 47–48 (in Russian).
8. Kayumov U.K. Novye perspektivy primeneniya tiotriazolina v obshchevrachebnoy praktike [New prospects for thiotriazoline in general medical practice]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 12 (5): 34–36 (in Russian).
9. Kozlovskiy V.I., Konevalova N.Yu., Kozlovskaya S.P. Novyy tsitoprotektor tiotriazolin [New cytoprotector tiotriazolin]. *Vestnik farmatsii*. 2007; 4 (38): 1–5 (in Russian).
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Coun. Of Europe, Strasbourg, 1986. 53.
11. *Evraziyskiy sovet po standartizatsii, metrologii i sertifikatsii (EASS). Metody ispytaniya po vozdeystviyu khimicheskoy produktsii na organizm cheloveka. Ispytaniya po otsenke reproduktivnoy/embrional'noy toksichnosti (skrinigovyy metod)* [Euroasian Interstate council for standardization, metrology and certification (EASC). Methods for testing the effects of chemical products on the human body. Tests to assess reproductive/embryonal toxicity (screening method)]. Moscow: Standartinform; 2013: 18 (in Russian).
12. Mishalov V.D. Chaykovskiy I.V., Tverdokhlebyu.B. O pravovykh, zakonodatel'nykh i eticheskikh normakh i usloviyakh pri vypolnenii nauchnykh morfologicheskikh issledovaniy [On legal, legislative and ethical norms and requirements in conducting scientific morphological examination]. *Morfologiya*. 2007; 1 (2): 108–115 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-092.11

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8752

## ФОРМИРОВАНИЕ ДЕЗАДАПТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ (АВТОНОМНОЙ) РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КОРЕННЫХ МАЛОЧИСЛЕННЫХ НАРОДОВ СЕВЕРА ФИННО-УГОРСКОЙ ГРУППЫ В УСЛОВИЯХ УРБАНИЗАЦИИ

М.А. Попова, А.С. Палюшкевич, В.Е. Граудина, Э.М. Абубекерова

БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

e-mail: memorim@mail.ru

*Цель работы – определить состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у представителей коренных малочисленных народов Севера (КМНС) финно-угорской группы – восточных ханты, проживающих в урбанизированных условиях (в крупном промышленном городе Сургуте) и в традиционной среде (родовые угодья) в единых пространственно-временных координатах в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО – Югра).*

*Материалы и методы. Обследованы 73 представителя КМНС финно-угорской группы ХМАО – Югры – восточной субпопуляции ханты. Из них 20 чел. проживали в промышленном городе Сургуте более 10 лет, их средний возраст составил  $43,0 \pm 9,7$  года, 53 чел. – ханты из родовых угодий Сургутского района, средний возраст –  $41,3 \pm 15,2$  года.*

*Проведен мониторинг variability сердечного ритма (ВСР) на базах лечебно-профилактических учреждений г. Сургута и Сургутского района ХМАО – Югры.*

*Результаты. По результатам оценки ВСР у представителей восточных ханты, проживающих в условиях промышленного города, определено снижение активности обших и гуморально-метаболических механизмов, выявлено достоверное уменьшение доли лиц с умеренными значениями общей активности регуляторных механизмов по сравнению с ханты, ведущими традиционный образ жизни.*

*Заключение. Изменения традиционных условий среды проживания в родовых угодьях на урбанизированную среду среди представителей КМНС финно-угорской группы сопровождается снижением активности обших и гуморально-метаболических механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы, достоверным уменьшением доли лиц с умеренными значениями общей активности регуляторных механизмов, а также преобладанием ваготонии у представителей ханты, проживающих в урбанизированных условиях, в отличие от представителей ханты с традиционными условиями проживания, имеющими смешанный тип вегетативной иннервации.*

**Ключевые слова:** коренные малочисленные народы Севера, финно-угорская группа, ханты, variability сердечного ритма, кардиоваскулярный риск, урбанизация.

**Введение.** Возросшая частота сердечно-сосудистых заболеваний среди представителей коренных малочисленных народов Севера (КМНС) и недостаточная изученность причин повышения кардиометаболического риска препятствуют разработке научно обоснованных оздоровительных и профилактических программ и лечебных мероприятий при

развитии патологических состояний для различных этнических групп [1–3].

Напряженность процессов адаптации в условиях Севера способствует увеличению как внутренних, так и внешних патогенетических связей, при этом сердечно-сосудистая система считается наиболее чувствительной к комплексу биогеохимических и климатиче-

ских факторов среды, и вегетативная регуляция ритма сердца интегрально отражает реакцию всего организма. Однако практические вопросы использования знаний об особенностях метаболических и регуляторных процессов у коренного населения промышленных северных территорий при изменении традиционных условий проживания на урбанизированную среду разработаны недостаточно [1].

Теория адаптации в настоящее время является одним из фундаментальных направлений биологии и физиологии. Адаптационная деятельность организма человека и животных обеспечивает не только выживание и эволюционное развитие, но и повседневное приспособление к изменениям окружающей среды [4, 5].

Анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) является современной методологией изучения состояния механизмов регуляции физиологических функций человека. Кардиоритмографическое исследование служит основным методом диагностики вегетативных дисфункций. Кроме того, его используют для определения уровня адаптационно-приспособительного потенциала и риска развития сердечно-сосудистой патологии [6]. Сердце как индикатор адаптационных реакций всего организма «отзывается» на самые разнообразные внутренние и внешние воздействия. Система кровообращения может рассматриваться как чувствительный индикатор адаптационных реакций целостного организма, а вариабельность сердечного ритма отражает степень напряжения регуляторных систем, обусловленную возникающей в ответ на любое стрессорное воздействие активацией системы или ее реакцией. На современном этапе практического использования методов анализа ВСР подходы к принципам физиологической и клинической интерпретации данных позволяют эффективно решать многие задачи диагностического и прогностического профиля, оценки функциональных состояний, контроля эффективности лечебно-профилактических воздействий [3, 5, 7–15].

**Цель исследования.** Определить состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у представителей КМНС финно-угорской группы – восточных ханты, прожи-

вающих в урбанизированных условиях и в традиционной среде в единых пространственно-временных координатах в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО – Югре).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 73 представителя КМНС финно-угорской группы ХМАО – Югры – восточной субпопуляции ханты, из них 20 чел. проживали в промышленном городе Сургуте (средний возраст –  $43,0 \pm 9,7$  года), 53 чел. – в родовых угодьях Сургутского района (средний возраст –  $41,3 \pm 15,2$  года).

Критерии включения в исследование: этническая принадлежность к восточным ханты, длительность проживания в условиях промышленного города Сургута (урбанизированная среда) и национального поселения не менее 10 лет.

Критерии исключения: онкологические заболевания и хронические заболевания в стадии декомпенсации.

Кардиоритмографию проводили на базах лечебно-профилактических учреждений г. Сургута и Сургутского района в 2017 г.

Анализ ВСР осуществляли по результатам кардиоритмографии в соответствии с рекомендациями стандарта «Вариабельность ритма сердца. Стандарт измерения, физиологической интерпретации и клинического исследования», принятого в 1996 г. Европейским кардиологическим обществом и Североамериканским обществом электростимуляции и электрофизиологии.

Определяли общую активность регуляторных механизмов (TP), активность гуморально-метаболических/центральных регуляторных механизмов (VLF), активность симпатического (LF) и парасимпатического отделов нервной системы (HF), а также преобладающий тип вегетативной иннервации (ваготония, эйтония, симпатикотония).

Рассчитывали средние значения и стандартные отклонения ( $M \pm SD$ ) показателей в обследуемых подгруппах. Использовали статистические программы Statistica 8.0.

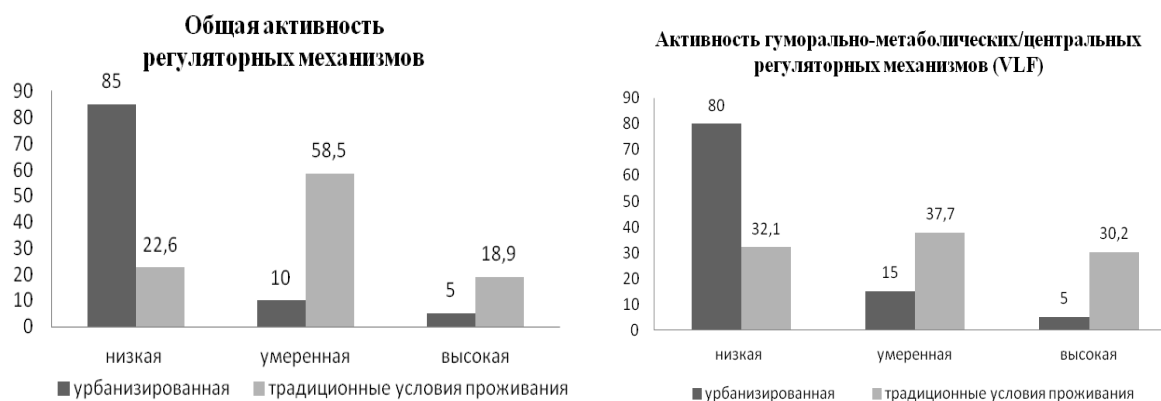
**Результаты и обсуждение.** Результаты кардиоритмографии обследованных представителей КМНС финно-угорской группы представлены в табл. 1 и на рис. 1, 2.

Таблица 1

**Показатели вегетативной регуляции у коренных малочисленных народов Севера финно-угорской группы – восточных ханты, проживающих в урбанизированных и традиционных условиях в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре**

Показатель	Урбанизированная среда (n=20), абс. (%)			Традиционные условия проживания (n=53), абс. (%)			P
	низкая	умеренная	высокая	низкая	умеренная	высокая	
	1	2	3	4	5	6	
Общая активность регуляторных механизмов (TP)	17 (85,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	12 (22,6)	31 (58,5)	10 (18,9)	p <sub>1-4</sub> =0,006* p <sub>2-5</sub> =0,024* p <sub>3-6</sub> =0,350
Активность гуморально-метаболических/центральных регуляторных механизмов (VLF)	16 (80,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	17 (32,1)	20 (37,7)	16 (30,2)	p <sub>1-4</sub> =0,057 p <sub>2-5</sub> =0,260 p <sub>3-6</sub> =0,116
Активность симпатического отдела нервной системы (LF)	17 (85,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	30 (56,6)	14 (26,4)	9 (17,0)	p <sub>1-4</sub> =0,416 p <sub>2-5</sub> =0,352 p <sub>3-6</sub> =0,424
Активность парасимпатического отдела нервной системы (HF)	17 (85,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	32 (60,4)	10 (18,8)	11 (20,8)	p <sub>1-4</sub> =0,510 p <sub>2-5</sub> =0,667 p <sub>3-6</sub> =0,290

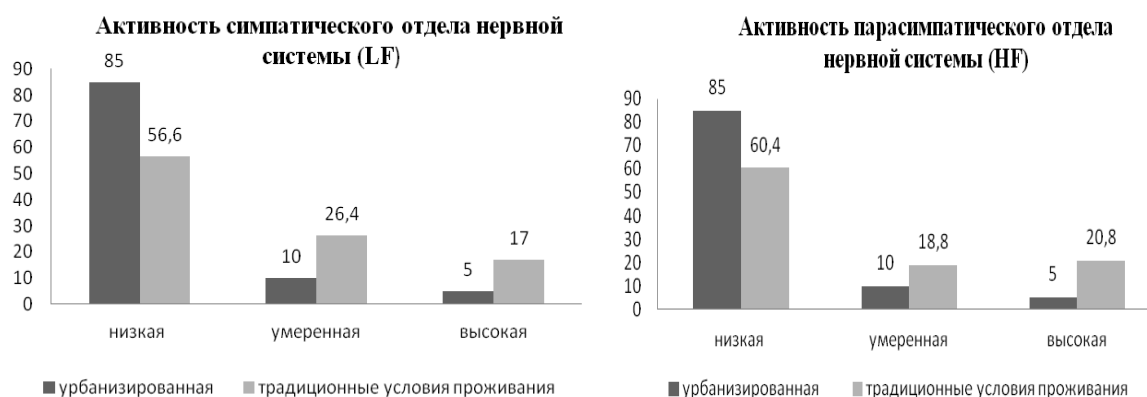
**Примечание.** \* – достоверные различия между группами по критерию  $\chi^2$ .



**Рис. 1.** Общая и гуморально-метаболическая активность регуляторных механизмов по результатам определения ВСП у представителей ханты, проживающих в условиях городской среды и традиционных условиях

Данные табл. 1 и рис. 1 позволяют заключить, что для ханты, проживающих на урбанизированной территории, характерно снижение активности общих и гуморально-метаболических механизмов, в то время как

для представителей ханты с традиционными условиями проживания – достоверное преобладание показателей в диапазоне умеренных значений.



**Рис. 2.** Активность симпатического и парасимпатического отделов нервной системы по результатам определения ВСП у представителей ханты, проживающих в условиях городской среды и традиционных условиях

Результаты определения состояния ВСП (табл. 1, рис. 2) свидетельствуют о преобладании низкой активности симпатического и парасимпатического отделов нервной системы у представителей ханты, проживающих как в урбанизированных, так и в традиционных условиях. При этом все типы активности встречаются с относительно равной частотой в обеих группах представителей КМНС.

**Заключение.** Изменение традиционных условий среды проживания представителей

коренных малочисленных народов Севера финно-угорской группы в родовых угодьях на урбанизированную среду сопровождается:

- снижением активности общих и гуморально-метаболических механизмов;
- достоверным уменьшением доли лиц с умеренными значениями общей активности регуляторных механизмов;
- изменением типа вегетативной иннервации со смешанного на ваготонию.

## Литература

1. Козлов А.И. Изменение генофонда северных популяций: «закат этносов» или формирование новой адаптивной группы? Вестник археологии, антропологии и этнографии. 2014; 3 (26): 99–107.
2. Манчук В.Т. Этнические и экологические факторы в развитии патологии у коренного населения Севера и Сибири. Бюллетень СО РАМН. 2012; 1 (32): 93–98.
3. Манчук В.Т. Состояние здоровья коренных и малочисленных народов Севера, Сибири и Дальнего Востока, особенности формирования патологии. Красноярск; 2012. 338.
4. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука; 1984. 225.
5. Базарбаева С.М., Нусупова А.Ж., Батжанова С.М. Исследования в области естественных наук. 2012; 6. URL: <http://science.snauka.ru/2012/06/711> (дата обращения: 01.05.2017).
6. Биянов А.Н., Софронова Л.В., Зубов Е.В. Кардиоритмография как метод формирования групп риска по развитию артериальной гипертензии у подростков. Клиническая медицина. 2013; 5 (1): 110–112.
7. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. Кардиоритмография как метод функциональной диагностики. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 2: 44–49.
8. Березный Е.А., Рубин А.М., Утехина Г.А. Практическая кардиоритмография. М.: НПП «Нео»; 2005: 140.
9. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ variability ритма сердца. Кардиология. 1996; 10: 87–97.
10. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.И. Variability сердечного ритма в помощь практикующему врачу. Харьков; 2010. 131.
11. Нахамчен Л.Г. Кардиоритмография в оценке функционального состояния организма. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1999; 5: 36–44.

12. Голухова Е.З., Алиева А.М., Какучая Т.Т., Воеводина В.М., Аракелян Г.Г., Мрикаев Д.В. Вариативность сердечного ритма и методы ее оценки. Креативная кардиология. 2009; 1: 76–82.
13. Буй Минь Зуен, Таратухин Е.О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма. Российский кардиологический журнал. 2011; 6 (92): 69–75.
14. Алиева А.М., Голухова Е.З., Пинчук Т.В. Вариативность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности. Архив внутренней медицины. 2013; 6 (14): 47–52.
15. Шлык Н.И., Баевский Р.М. Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов. Материалы VI Всероссийского симпозиума. Ижевск: Удмуртский университет; 2016: 608.

## MALADAPTIVE DISTURBANCES OF VEGETATIVE (AUTONOMIC) REGULATION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN INDIGENOUS PEOPLES OF THE NORTH (FINNO-UGRIC GROUP) UNDER URBANIZATION

M.A. Popova, A.S. Palyushkevich, V.E. Graudina, E.M. Abubekerova

*Surgut State University, Surgut, Russia*

e-mail: memorim@mail.ru

*The aim of the work is to determine the state of vegetative regulation of heart rate variability (HRV) in representatives of the Finno-Ugric group of indigenous small-numbered peoples of the North (Eastern Khanty). Some of them live in urbanized conditions in the large industrial city of Surgut and the others prefer the traditional environment (tribal lands). However, only individuals living in Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra were examined during the trial.*

*Materials and Methods. A total of 73 representatives of the Finno-Ugric indigenous people living in Khanty-Mansi Autonomous Okrug were examined. All of the representatives were from the so called Eastern subpopulation of the Khanty. Among them 20 people lived in the industrial city of Surgut for more than 10 years (average age – 43.0±9.7). Other 53 individuals were Khanty from the tribal lands of Surgut region (average age – 41.3±15.2). The monitoring of cardiorythmography of indigenous small-numbered peoples of the North was conducted on the bases of medical and preventive treatment facilities in Surgut and Surgut region of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Ugra.*

*Results. According to the assessment of heart rate variability in representatives of Eastern Khanty living in an industrial city there was a decrease in the activity of general, humoral and metabolic mechanisms. There was also a significant increase in the proportion of people with moderate values of the overall activity of regulatory mechanisms in comparison with the Khanty who led a traditional way of life.*

*Conclusion. If the representatives of the indigenous peoples of the Finno-Ugric group change their traditional conditions of the habitat (tribal lands) and move to the urbanized areas, then these changes are accompanied by a decrease in the activity of general, humoral and metabolic mechanisms of the regulation of the cardiovascular system. A significant increase in the proportion of persons with moderate values of the overall activity of regulatory mechanisms is also observed. The authors also indicate the predominance of vagotonia in Khanty living in urbanized conditions, in comparison with those who prefer traditional living conditions, and, thus, have a mixed type of autonomic innervation.*

**Keywords:** indigenous peoples of the North, Finno-Ugric group, Khanty, heart rate variability (HRV), cardiovascular risk, urbanization.

### References

1. Kozlov A.I. *Izmenenie genofonda severnykh populyatsiy: «zakat etnosov» ili formirovanie novoy adaptivnoy gruppy?* [Changes in the gene pool of the Northern populations: “The dawn of ethnic groups” or formation of a new adaptive group?]. *Vestnik arkheologii, antropologii i etnografii*. 2014; 3 (26): 99–107 (in Russian).
2. Manchuk V.T. *Etnicheskie i ekologicheskie faktory v razvitii patologii u korenogo naseleniya Severa i Sibiri* [Ethnic and environmental factors in pathology development among indigenous peoples of the North and the Siberia]. *Byulleten' SO RAMN*. 2012; 1 (32): 93–98 (in Russian).



3. Manchuk V.T. *Sostoyanie zdorov'ya korennykh i malochislennykh narodov Severa, Sibiri i Dal'nego Vostoka, osobennosti formirovaniya patologii* [Health status of indigenous and minority peoples of the North, the Siberia and the Far East, peculiarities of pathology formation]. Krasnoyarsk; 2012. 338 (in Russian).
4. Baevskiy R.M., Kirilov O.I., Kletskin S.Z. *Matematicheskiy analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical analysis of heart rate variability at stress]. Moscow: Nauka; 1984. 225 (in Russian).
5. Bazarbaeva S.M., Nusupova A.Zh., Batzhanova S.M. *Issledovaniya v oblasti estestvennykh nauk* [Research in the field of natural sciences]. 2012; 6. Available at: <http://science.snauka.ru/2012/06/711> (accessed: 01.05.2017) (in Russian).
6. Biyanov A.N., Sofronova L.V., Zubov E.V. Kardioritmografiya kak metod formirovaniya grupp riska po razvitiyu arterial'noy gipertenzii u podrostkov [Cardiorhythmography as a method of risk group formation for the development of hypertension in adolescents]. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 5 (1): 110–112 (in Russian).
7. Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tret'yakova S.S. Kardioritmografiya kak metod funktsional'noy diagnostiki [Cardiorhythmography as a method of functional diagnostics]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 2: 44–49 (in Russian).
8. Bereznyy E.A., Rubin A.M., Utekhina G.A. *Prakticheskaya kardioritmografiya* [Practical cardiorhythmography]. Moscow: NPP «Neo»; 2005: 140 (in Russian).
9. Ryabiykina G.V., Sobolev A.V. Analiz variabel'nosti ritma serdtsa [Analysis of heart rate variability]. *Kardiologiya*. 1996; 10: 87–97 (in Russian).
10. Yabluchanskiy N.I., Martynenko A.I. *Variabel'nost' serdechnogo ritma v pomoshch' praktikuyushchemu vrachu* [Heart rate variability: Physician's manual]. Khar'kov; 2010: 131 (in Russian).
11. Nakhamchen L.G. Kardioritmografiya v otsenke funktsional'nogo sostoyaniya organizma [Cardiorhythmography in the assessment of the functional state of the organism]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 1999; 5: 36–44 (in Russian).
12. Golukhova E.Z., Alieva A.M., Kakuchaya T.T., Voevodina V.M., Arakelyan G.G., Mrikaev D.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma i metody ee otsenki [Heart rate variability and assessment methods]. *Kreativnaya kardiologiya*. 2009; 1: 76–82 (in Russian).
13. Buy Min' Ziep, Taratukhin E.O. Vozmozhnosti metodiki variabel'nosti serdechnogo ritma [Possible methods of heart rate variability]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2011; 6 (92): 69–75 (in Russian).
14. Alieva A.M., Golukhova E.Z., Pinchuk T.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma pri khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Heart rate variability in chronic heart failure]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013; 6 (14): 47–52 (in Russian).
15. Shlyk N.I., Baevskiy R.M. Ritm serdtsa i tip vegetativnoy regulyatsii v otsenke urovnya zdorov'ya naseleniya i funktsional'noy podgotovlennosti sportsmenov [Heart rate variability and type of vegetative regulation while assessing population health and functional preparedness in athletes]. *Materialy VI Vserossiyskogo simpoziuma* [Proceedings of the 6<sup>th</sup> All-Russian Symposium]. Izhevsk: Udmurtskiy universitet; 2016: 608 (in Russian).

УДК 616.12-008.331.1

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8753

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО БАЛАНСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ВНС

А.П. Спицин, Т.А. Першина

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Киров, Россия

e-mail: kf23@kirogma.ru

*Цель – изучить корреляционные зависимости между уровнем тревожности и показателями гемодинамики, а также корреляционные взаимосвязи между показателями гемодинамики в зависимости от исходного вегетативного тонуса у лиц молодого возраста.*

*Материалы и методы. Обследовано 47 студентов медицинского университета (34 девушки и 14 юношей) в возрасте от 19 до 23 лет. Средний возраст составил  $20,0 \pm 1,2$  года. Для определения уровня тревожности использовали опросник Спилберга–Ханина. Измерение давления проводили осциллометрическим методом с помощью автоматического тонометра фирмы OMRON с соблюдением протокола ESH/ESC. Рассчитывали ударный объем, минутный объем крови, среднее гемодинамическое артериальное давление, сердечный индекс, удельное периферическое сосудистое сопротивление. Для выявления связи между исследуемыми показателями использовали методы корреляционного анализа. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных пакетов Excel и Statistica Advanced 10 for Windows RU.*

*Результаты. Установлено, что 23,42 % студентов младших курсов университета имеют очень высокий (больше 45 баллов) уровень реактивной тревожности. Средний уровень реактивной тревожности в целом по группе составил  $40,0 \pm 1,2$  балла. Высокий уровень личностной тревожности (46–71 балл) был выявлен у 36,17 % обследованных. Более высокий уровень реактивной тревожности определен у лиц с доминированием симпатического отдела ВНС. Высокий уровень личностной тревожности выявлен у 45,83 % студентов с доминированием ваготонического типа ВНС. Корреляционные связи между тревожностью и показателями гемодинамики зависят как от уровня тревожности, так и от доминирующего типа вегетативной регуляции. Наибольшее количество корреляционных связей между уровнем тревожности и показателями гемодинамики выявлено у лиц с ваготоническим типом вегетативной регуляции.*

*Заключение. Установлена корреляционная связь между уровнем тревожности и функциональным состоянием центральной гемодинамики. Выявлено различие в корреляционных связях показателей центральной гемодинамики в зависимости от исходного вегетативного тонуса.*

**Ключевые слова:** тревожность, центральная гемодинамика, вегетативный тонус, студенты.

**Введение.** Тревожность считается одним из ключевых факторов, обуславливающих формирование того или иного типа реагирования на стрессовые ситуации. Стрессовые ситуации сопровождают человека на протяжении всего жизненного пути [1]. Основываясь на причинах возникновения различных видов тревожности, Ч. Спилбергер выделял два их основных вида: ситуативная и личностная тревожность. И если первая является адаптационной реакцией организма на конкретную ситуацию и свойственна всем без исключения людям, то личностная тревожность – это индивидуальная особенность че-

ловека, связанная с низким порогом возбудимости нервной системы. Безусловно, имеется прямая корреляция между видами тревожности, а значит, большое значение имеет их совместное влияние на поведенческие особенности человека [2].

Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, в современном мире наметилась тенденция к возрастанию количества тревожных людей. Более того, меняется «качество» тревожности: «она принимает форму глубинной тревоги, в наименьшей степени поддающейся преодолению» [3]. Значительная нагрузка на психоэмоциональ-

ный аппарат современного человека является ведущим фактором развития психосоматических нарушений нервной и сердечно-сосудистой систем [4].

Наиболее уязвимой категорией населения в данных условиях оказывается юношество, так как в юношеском возрасте личность человека, переживающего этап перехода от детства к взрослости, нестабильна [5].

Проявление данной черты в учебной деятельности студента создает негативный фон самого процесса усвоения знаний, снижает мотивацию и отрицательно сказывается на успешности обучения в вузе [6].

В последние годы получены данные о том, что стресс оказывает негативное влияние на нервную, сердечно-сосудистую и иммунную системы учащихся [7]. Согласно российским и зарубежным исследованиям, в ситуации стресса наблюдаются выраженные нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС), которые проявляются в повышении частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличении артериального давления (АД) и психоэмоционального напряжения [8].

В настоящее время анализ артериального давления человека проводится без учета числа сердечных сокращений. За последние десятилетия представления о роли и значимости частоты сердечных сокращений существенно изменились. Известные данные о линейной зависимости между ЧСС и уровнем потребления кислорода миокардом, изменениями минутного объема крови [9, 10] и др. стремительно дополняются новой информацией о влиянии частоты сердечного ритма на продолжительность жизни, увеличение риска развития атеросклероза, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [11].

**Цель исследования.** Установление корреляционных зависимостей между уровнем тревожности и показателями гемодинамики, а также корреляционных взаимосвязей между показателями гемодинамики в зависимости от исходного вегетативного тонуса у лиц молодого возраста.

**Материалы и методы.** Обследованы практически здоровые лица – студенты

младших курсов медицинской академии. В исследование было включено 34 девушки и 14 юношей в возрасте от 19 до 23 лет. Средний возраст составил  $20,0 \pm 1,2$  года, средняя масса тела –  $61,1 \pm 9,9$  кг. Измерение давления проводилось осциллометрическим методом с помощью автоматического тонометра фирмы OMRON с соблюдением протокола ESH/ESC. Критерии установления границ нормального артериального давления базировались на рекомендациях ESH/ESC (2013). При определении гипотензии ( $АД \leq 100/60$  мм рт. ст.) основывались на рекомендациях XXI Европейского кардиологического конгресса в Барселоне (1999). Диагноз АГ верифицирован в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием исследования, получено информированное согласие.

Для определения уровня тревожности использовали опросник Спилбергера–Ханина [12]. Данный тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности. Он разработан Ч.Д. Спилбергером (США) и адаптирован Ю.Л. Ханиным [13, 14]. Личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Реактивная тревожность характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Очень высокая реактивная тревожность вызывает нарушения внимания, иногда нарушение тонкой координации [15]. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и с психосоматическими заболеваниями [15].

Проводили измерение артериального давления и подсчитывали частоту сердечных сокращений согласно рекомендациям экспертов (ВНОК, 2001). Рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПД, мм рт. ст.). Вычисление ударного объема крови (УОК) производили по формуле Старра

$$УОК = 101 + 0,5ПД - 0,6АДД - 0,6В,$$

где АДД – артериальное давление диастолическое, мм рт. ст., В – возраст, лет [16].

Оценку кровообращения проводили по величине минутного объема крови (МОК, л/мин):  $МОК = УОК \cdot ЧСС$ . МОК характеризует как инотропную, так и хронотропную функцию сердца. Среднее гемодинамическое артериальное давление (СрГД, мм рт. ст.) определяли по формуле

$$СрГД = АДД + (ПД/3).$$

СрГД отражает уровень централизации регуляторных механизмов системы кровообращения, все временные значения давления в период одного сердечного цикла [17]. Сердечный индекс (СИ, л/мин/м<sup>2</sup>) рассчитывали по формуле

$$СИ = УИ \cdot ЧСС,$$

где УИ (мл/м<sup>2</sup>) – ударный индекс, рассчитываемый по формуле  $УИ = УОК / ППТ$ , где ППТ (м<sup>2</sup>) – площадь абсолютной поверхности тела, которую определяли по формуле Дюбуа

$$ППТ = 0,007184 \cdot МТ^{0,423} \cdot ДТ^{0,725},$$

где МТ – масса тела, кг, ДТ – длина тела, см. Ударный индекс – показатель, который позволяет более точно оценить систолический выброс сердца по отношению к антропометрическим размерам тела обследуемого. Сердечный индекс рассматривается как один из наиболее значимых параметров, отражающих функциональное состояние левого желудочка. Значение общего периферического сопротивления сосудов (ОПС) рассчитывали по формуле Пуазейля [17]:

$$ОПС = (АДД + 1/3 ПД) \cdot 1330 \cdot 60 / МО,$$

где 1330 – коэффициент перевода в дини, 60 – число секунд в минуте. ОПС является важнейшим показателем центральной гемодинамики, количественно отражающим постнагрузку на левый желудочек сердца. Изменение этого параметра имеет направленность, прямо противоположную динамике сердечного выброса. Величину удельного периферического сопротивления (УПС) рассчитывали по формуле:

$$УПС = СрГД / СИ.$$

Принято считать, что УПС достаточно точно отражает резистентность сосудистого русла по отношению к ростовым параметрам организма. В качестве показателя функционального состояния ССС как показателя напряженности использовали двойное произведение (ДП, усл. ед.):

$$ДП = (ЧСС \cdot АДС) / 100,$$

где АДС – артериальное давление систолическое, мм рт. ст. ДП широко используется для оценки функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы [18]. Этот показатель отражает уровень потребления кислорода миокардом. Он тесно коррелирует со значениями прямого измерения потребленного миокардом кислорода. Рассчитывали коэффициент выносливости (КВ, усл. ед.) по формуле  $КВ = (ЧСС / ПД) \cdot 10$ . Он характеризует функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при психоэмоциональных нагрузках. Рассчитывали также индекс напряжения миокарда (ИНМ):

$$ИНМ = (АДС \cdot ЧСС) / 1000;$$

показатель внешней работы миокарда (ВРМ):  $ВРМ = (СрГД \cdot УО) / 1000$ ; критерий эффективности миокарда (КЭМ):

$$КЭМ = ВРМ / ИНМ.$$

Определяли вегетативный индекс Кердо:

$$ВИ = (1 - АДД / ЧСС) / 100,$$

где ВИ – вегетативный индекс [19]. При полном вегетативном равновесии (нормотонии) сердечно-сосудистой системы индекс равняется 0. Если коэффициент положительный, то преобладают симпатические влияния, если отрицательный, то преобладает парасимпатический тонус [20].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных пакетов Excel и Statistica Advanced 10 for Windows RU. Определяли средние значения (M) и ошибку средней (m). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя независимыми группами использовали парный t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерий Манна–Уитни. Для выявления связи между исследуемыми показателями использовали критерий Пирсона. Достоверными считали различия и корреляции при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного исследования было обнаружено, что среди студентов третьего курса 23,42 % (11 чел.) имеют очень высокий уровень реактивной тревожности; 63,8 % (30 чел.) – средний уровень тревожности. Остальные 12,3 % (6 чел.) имеют низкий и очень низкий уровни

реактивной тревожности. Средний уровень реактивной тревожности в целом по группе составил  $40,0 \pm 1,2$  балла. Высокий уровень личностной тревожности (46–71 балл) был выявлен у 36,17 % (17 чел.), средний уровень личностной тревожности – 57,45 % (27 чел.). Остальные 6,38 % (3 чел.) имеют низкий уровень личностной тревожности.

У лиц с ваготоническим типом регуляции очень высокий (46–64 балла) уровень реактивной тревожности выявлен в 25 % (6 чел.) случаев. 70,83 % (17 чел.) имеют средний уровень тревожности. Остальные 4,17 % (1 чел.) имеют низкий уровень реактивной тревожности. Средний уровень реактивной тревожности в целом по данной подгруппе составил  $40,0 \pm 1,7$  балла.

Высокий уровень личностной тревожности (46–57 баллов) был выявлен у 45,83 % (11 чел.) лиц с ваготоническим типом регуляции, 54,17 % (13 чел.) имеют средний уровень личностной тревожности. Остальные 4,17 % (1 чел.) ваготоников имеют низкий уровень личностной тревожности.

Среди лиц с симпатическим типом вегетативной регуляции очень высокий (46–61 балл) уровень реактивной тревожности имели 28,57 % (6 чел.) студентов. 57,14 % (12 чел.) обследуемых имеют средний уровень тревожности. Остальные 14,28 % (3 чел.) имеют низкий уровень реактивной тревожности. Средний уровень реактивной тревожности в целом по данной подгруппе составил  $39,0 \pm 1,8$  балла.

Высокий уровень личностной тревожности (46–71 балл) был выявлен у 28,57 % (6 чел.) лиц с симпатическим типом вегетативной регуляции, 54,17 % (13 чел.) студентов имеют средний уровень личностной тревожности. Остальные 9,52 % (2 чел.) имеют низкий уровень личностной тревожности.

Вопрос об отношении между уровнем тревожности и состоянием гемодинамики остается дискуссионным [1, 5]. Результаты исследования корреляционной зависимости между показателями центральной гемодинамики и реактивной и личностной тревожностью в зависимости от доминирующего типа вегетативной нервной системы показали следующее. Достоверные положительные корреляционные

связи при ваготоническом типе регуляции выявлены между уровнем реактивной тревожности (РТ) и АДД ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ), ЧСС ( $r=0,49$ ;  $p=0,014$ ), двойным произведением ( $r=0,42$ ;  $p=0,035$ ). В то же время связь с систолическим артериальным давлением оказалась слабой и недостоверной. Величина ОПС, как известно, пропорциональна диастолическому артериальному давлению: чем больше АДД, тем больше ОПС [15].

Выявлены положительные корреляционные связи РТ с хроноинотропным показателем (ХИП) ( $r=0,42$ ;  $p=0,034$ ), индексом напряжения миокарда ( $r=0,42$ ;  $p=0,034$ ). Уровень реактивной тревожности у лиц с ваготоническим типом регуляции более тесно связан с индексом работы сердца (ИРС) ( $r=-0,49$ ;  $p=0,048$ ) по сравнению с индексом тонуса сосудов (ИТС) ( $r=0,01$ ;  $p>0,05$ ). У ваготоников ИРС составил всего  $0,62 \pm 0,04$  усл. ед. (в норме – больше 1,0), а ИТС –  $0,52 \pm 0,02$  усл. ед. Интегральный показатель уравниваемости сердечного и сосудистого компонентов составил всего  $0,340 \pm 0,037$  усл. ед. (в норме – больше 0,5 усл. ед.). В то же время у лиц с доминированием симпатического отдела ВНС данные показатели были больше и составляли соответственно  $0,75 \pm 0,05$ ;  $0,73 \pm 0,06$  и  $0,60 \pm 0,09$ , но при этом у симпатотоников достоверной корреляционной связи РТ с данными индексами не было.

У лиц с доминированием симпатического отдела ВНС, в отличие от ваготоников, достоверных корреляционных связей РТ с АДС, АДД, ЧСС, МОК, а также ХИП, ИНМ и ВРМ, ИРС и ИТС выявлено не было.

Исследование корреляционной связи личностной тревожности (ЛТ) с показателями центральной гемодинамики в зависимости от типа вегетативной регуляции показало следующее. Выявлена достоверная отрицательная связь средней силы между уровнем ЛТ и ПД ( $r=-0,57$ ;  $p=0,006$ ), МОК ( $r=-0,62$ ;  $p=0,002$ ) у лиц с доминированием симпатического отдела ВНС. В то же время связи ЛТ с АДС ( $r=-0,26$ ;  $p>0,05$ ) и ЧСС ( $r=-0,06$ ;  $p>0,05$ ) оказались недостоверными. Одновременно выявлена достаточно сильная положительная корреляционная связь ЛТ с общим периферическим сосудистым сопротивлением

( $r=0,56$ ;  $p=0,017$ ) и отрицательная – с индексом тонуса сосудов ( $r=-0,51$ ;  $p=0,015$ ) и сердечным индексом ( $r=-0,54$ ;  $p=0,009$ ). Сердечный индекс у лиц с симпатическим типом регуляции был низким ( $2,36 \pm 0,09$  л/мин) и указывал на смешанный тип регуляции [3].

У лиц с ваготоническим типом регуляции достоверных корреляционных связей ЛТ с показателями гемодинамики не выявлено.

Исследование корреляционных связей ЧСС с показателями центральной гемодинамики в зависимости от типа вегетативной регуляции показало следующее. Выявлена тесная связь ЧСС с АДС у лиц с доминированием парасимпатического отдела ВНС ( $r=0,39$ ;  $p=0,05$ ). У ваготоников и симпатотоников выявлена тесная связь ЧСС с АДД. Причем у ваготоников она оказалась немного сильнее ( $r=0,84$ ;  $p=0,0000$  против  $r=0,81$ ;  $p=0,0000$  у симпатотоников). Это позволяет считать, что в регуляции МОК у тех и других ведущую роль играет общее периферическое сосудистое сопротивление. Действительно, у симпа-

тотоников и ваготоников выявлены высокие значения ОПС (табл. 1).

Корреляционный анализ также показал умеренную тесноту связи ЧСС с ОПС. Причем она была более сильной у симпатотоников ( $r=0,41$  против  $r=0,3$  у ваготоников). Общее периферическое сопротивление сосудов, как известно, является регулятором градиента давления между артериальной и венозной системами. Считается, что если потребность организма в минутном объеме крови несколько увеличивается, то это обеспечивается преимущественно за счет усиления и/или за счет учащения сердечных сокращений [5]. Когда потребность организма в усилении кровоснабжения резко возрастает, в повышении минутного объема принимают участие обе функции, наступает резкое учащение и усиление сердечных сокращений. В условиях покоя частота сердечных сокращений не относится к числу факторов, определяющих величину минутного объема крови.

Таблица 1

**Показатели центральной гемодинамики в зависимости от доминирования отдела ВНС ( $M \pm m$ )**

Показатели	Тип ВНС		P
	парасимпатический (n=25)	симпатический (n=22)	
АДС, мм рт. ст.	122,00±2,19	116,00±3,97	0,9
АДД, мм рт. ст.	81,00 ±2,00	68,40±2,34	0,0001
ЧСС, уд./мин	73,40±1,51	77,30±2,38	0,17
ДП, усл. ед.	89,95±3,18	90,40±4,84	0,87
УОК, мл	44,20±2,32	56,00±3,06	0,004
МОК, мл/мин	2938,0±124,0	3935±195	0,0001
ПД, мм рт. ст.	41,67±1,90	48,10±3,48	0,08
СрГД, мм рт. ст.	101,40±1,76	92,41±2,64	0,008
СИ, л/мин	1,75±0,07	2,35±0,01	0,000002
УПС, $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$	60,28±2,72	39,95±1,51	0,00000
Адаптационный потенциал, баллов	2,28±0,07	2,15±0,10	0,22

У симпатотоников и ваготоников нами выявлена отрицательная корреляционная связь между ЧСС и УОК. У симпатотоников

она оказалась сильнее ( $r=-0,66$  против  $r=-0,65$  у ваготоников). Выявлена также сильная положительная корреляционная связь между

ЧСС и ХИП ( $r=0,91$ ;  $p=0,0000$  у ваготоников против  $r=0,77$ ;  $p=0,00003$  у симпатотоников).

Наибольшее количество корреляционных связей выявлено со значениями ОПС, которое традиционно используется для оценки функционального состояния прекапиллярного русла [10]. Тесная связь диастолического давления и ОПС физиологически объяснима. Причем корреляционная связь ОПС с АДД оказалась довольно сильной независимо от исходного тонуса крови ( $r=0,75$ ;  $p=0,00001$  у ваготоников и  $r=0,81$ ;  $p=0,000004$  у симпатотоников). Давление движущейся крови в конце диастолы не велико, поэтому диастолическое давление обусловлено в основном величиной периферического сопротивления и частотой сердечных сокращений [1].

Корреляции между ОПС и ударным объемом, минутным объемом

крови существенно отличались в зависимости от доминирующего типа ВНС. Более тесная отрицательная корреляционная связь ОПС с УО ( $r=-0,82$ ;  $p=0,00001$ ) и ОПС с МОК ( $r=-0,8$ ;  $p=0,00001$ ) выявлена у ваготоников. У симпатотоников достоверная связь ОПС была только с УО ( $r=-0,77$ ;  $p=0,00003$ ). Это согласуется с литературными данными о том, что между изменением параметров сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления существует обратная зависимость [1]. Достоверных корреляционных связей ОПС с АДС выявлено не было. Однако обнаружена положительная корреляционная связь ОПС с ЧСС у симпатотоников ( $r=0,49$ ;  $p=0,021$ ). Определенная связь ЧСС и ОПС

выявлена и у ваготоников ( $r=0,34$ ;  $p=0,088$ ). Снижение ЧСС, как известно, ассоциируется с некоторым повышением ОПС. В данном случае выявлена прямая, а не обратная зависимость. Объяснение такой зависимости между ЧСС и ОПС может быть следующим. Как видно из табл. 1, средние значения ОПС, особенно у лиц с ваготоническим типом регуляции, довольно высокие, поэтому, по видимому, для преодоления высокого периферического сопротивления компенсаторно включается сердце для создания адекватного уровня кровообращения. Это подтверждается тем, что между УО и МОК и у симпатотоников, и у ваготоников выявлены сильные положительные корреляционные связи ( $r=0,55$ ;  $p=0,008$  и  $r=0,74$ ;  $p=0,00002$  соответственно). В то же время достоверных корреляционных связей между МОК и ЧСС ни у ваготоников, ни у симпатотоников выявлено не было. Это согласуется с тем, что большинство авторов указывают на более тесную связь МОК с УО, чем с ЧСС. Величина инотропной функции сердца – УО – была тесно связана с ОПС ( $r=-0,91$ ;  $p=0,0000$  у симпатотоников и  $r=-0,82$ ;  $p=0,000001$  у ваготоников).

**Заключение.** Таким образом, в ходе проведенного исследования нами была установлена корреляционная связь между уровнем реактивной и личностной тревожности и функциональным состоянием центральной гемодинамики. Выявлено различие в корреляционных связях показателей центральной гемодинамики в зависимости от исходного вегетативного тонуса.

## Литература

1. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д. Индивидуальные особенности развития эмоционального стресса у людей с разным типом гемодинамики и эмоциональным балансом. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 1: 143–147.
2. Соловьева С.Л., Николаев В.И. Эмоциональный баланс как критерий стрессоустойчивости. Исследования по приоритетным направлениям в медицине: материалы конф. СПбГМА им. И.И. Мечникова. СПб.; 2008: 237–239.
3. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. Воронеж: НПО МОДЭК; 2000. 304.
4. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Пат. физиология и эксп. терапия. 2000; 2: 24–31.
5. Надежкина Е.Ю., Филимонова О.С. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы под влиянием экзаменационного стресса у студентов различных курсов. Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции: в 12 ч. Ч. 12. Тамбов: Изд-во ТРОО «Бизнес-наука-общество»; 2014: 128–130.

6. Пирогова Е.А., Иващенко Л.Я., Страпко Н.П. Влияние физических упражнений на работоспособность человека. Киев: Здоровье; 1986. 152.
7. Мужиченко М.В. Исследование состояния сердечно-сосудистой системы у дошкольников различных районов г. Волгограда. Успехи современного естествознания. 2007; 9: 95–96.
8. Першина Т.А., Спицин А.П. Частота сердечных сокращений и показатели центральной гемодинамики в зависимости от исходного вегетативного тонуса у лиц молодого возраста с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии. Вятский медицинский вестник. 2011; 2: 39–44.
9. Андреева М.В. Корреляционные зависимости, регрессионный, кластерный анализ в интеграции внутрисистемных и межсистемных отношений у женщин в возрасте 30–40 и 41–50 лет, занимающихся по оздоровительной системе Дж. Пилатеса. Человек. Спорт. Медицина. 2010; 24 (200): 19–23.
10. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб.: Питер; 2000. 215.
11. Fox K., Ford I., Steg P.G. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet. 2008; 372: 817–821.
12. Spielberger C.D. Measuring the experience, expression and control of anger. Am. Psych. Assoc. 1994: 25–29.
13. Ильин Е.П. Психология индивидуальных различий. СПб.: Питер; 2004. 701.
14. Ханин Ю.П. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИИФК; 1976. 18.
15. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Денисенко М.Д. Тип кровообращения и адаптация (физиология и психология). Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2: 70–73.
16. Starr Y. Clinical test as simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age. Circulation. 1954; 9: 664–675.
17. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина; 1974. 307.
18. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. Ростов-на-Дону: Феникс; 2000. 248.
19. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение М.: МИА; 2000. 725.
20. Новожилков Г.Н., Давыдов О.В., Мазуров К.В. Вегетативный индекс Кердо как показатель первичного приспособления к условиям жаркого климата. Воен.-мед. журнал. 1969; 86: 68–69.

## PECULIARITIES OF HEMODYNAMICS IN STUDENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF EMOTIONAL BALANCE DEPENDING ON THE TYPE OF THEIR NERVOUS SYSTEM

A.P. Spitsin, T.A. Pershina

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

e-mail: kf23@kirogma.ru

*The aim of this paper is to study correlations between the anxiety level and hemodynamic parameters, as well as correlation relationships between hemodynamic parameters depending on the primary vegetative tonus in young people.*

*Materials and Methods. The study enrolled 47 students of the medical university (34 females and 14 males) aged 19–23. The mean age of students was  $20.0 \pm 1.2$  years. Spielberger-Hanin test was used to determine the anxiety level. An oscillometric method was used for blood pressure measurement (OMRON automatic blood pressure monitor, ESH/ESC protocol). The authors measured stroke volume, minute blood volume, mean hemodynamic blood pressure, cardiac index, and specific peripheral vascular resistance. Methods of correlation analysis were used to examine the tested indices. Statistical processing of the obtained data was carried out using computer packages Excel and Statistica Advanced 10 for Windows RU.*

*Results. It was established that 23.42 % of university junior students have a very high ( $>45$  points) reactive anxiety level. The average reactive anxiety level as a whole was  $40.0 \pm 1.2$  points. A high level of personal anxiety (46–71 points) was detected in 36.17 % of students. A higher level of reactive anxiety was detected in persons with dominance of the sympathetic department. A high level of personal anxiety was detected in 45.83 % of students with dominance of vagotonic type of involuntary nervous system. Corre-*



lation between anxiety and hemodynamic parameters depend both on the anxiety level and the dominant type of vegetative regulation. The highest degree of correlation was found between the anxiety level and hemodynamic parameters in persons with vagotonic type of vegetative regulation.

Conclusion. A correlation was established between the anxiety level and the functional state of central hemodynamics. The difference in correlation of central hemodynamics parameters depended on a primary vegetative tonus.

**Keywords:** anxiety, central hemodynamics, vegetative tonus, students.

## References

1. Nikolaev V.I., Denisenko N.P., Denisenko M.D. Individual'nye osobennosti razvitiya emotsional'nogo stressa u lyudey s raznym tipom gemodinamiki i emotsional'nym balansom [Individual features of emotional stress development in people with different types of hemodynamics and emotional balance]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 1: 143–147 (in Russian).
2. Solov'eva S.L., Nikolaev V.I. Emotsional'nyy balans kak kriteriy stressoustoychivosti [Emotional balance as a criterion of stress resistance]. *Issledovaniya po prioritetnym napravleniyam v meditsine: materialy konf. SPbGMA im. I.I. Mechnikova* [Research on topical medical problems: Proceedings of St. Petersburg State Medical academy named after I.I. Mechnikov]. St. Petersburg; 2008: 237–239 (in Russian).
3. Prikhozhan A.M. *Trevozhnost' u detey i podrostkov: psikhologicheskaya priroda i vozrastnaya dinamika* [Anxiety in children and adolescents: Psychology and age dynamics]. Voronezh: NPO MODEK; 2000. 304 (in Russian).
4. Pshennikova M.G. Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i ego rol' v patologii [Stress phenomenon. Emotional stress and its role in pathology]. *Pat. fiziologiya i eksp. terapiya*. 2000; 2: 24–31 (in Russian).
5. Nadezhkina E.Yu., Filimonova O.S. Osobennosti funktsionirovaniya serdechno-sosudistoy sistemy pod vliyaniem ekzamenatsionnogo stressa u studentov razlichnykh kursov [Peculiarities of cardiovascular functioning under the influence of examination stress in students of different age-groups]. *Nauka, obrazovanie, obshchestvo: problemy i perspektivy razvitiya: sbornik nauchnykh trudov po materialam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. Chast' 12 [Science, education, society: Problems and prospects for development: Proceedings of the International science-to-practice conference. Chapter 12]. Tambov: Izd-vo TROO «Biznes-nauka-obshchestvo»; 2014: 128–130 (in Russian).
6. Pirogova E.A., Ivashchenko L.Ya., Strapko N.P. *Vliyanie fizicheskikh uprazhneniy na rabotosposobnost' cheloveka* [Effects of physical activity on human performance]. Kiev: Zdorov'e; 1986. 152 (in Russian).
7. Muzhichenko M.V. Issledovanie sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy u doshkol'nikov razlichnykh rayonov g. Volgograda [Examination of cardiovascular system in preschool children of various regions in the city of Volgograd]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007; 9: 95–96 (in Russian).
8. Pershina T.A., Spitsin A.P. Chastota serdechnykh sokrashcheniy i pokazateli tsentral'noy gemodinamiki v zavisimosti ot iskhodnogo vegetativnogo tonusa u lits molodogo vozrasta s nasledstvennoy otyagoshchennost'yu po arterial'noy gipertenzii [Heart rate and central hemodynamics parameters, depending on the primary vegetative tonus in young adults with hereditary hypertension]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2011; 2: 39–44 (in Russian).
9. Andreeva M.V. Korrelyatsionnye zavisimosti, regressionnyy, klasternyy analiz v integratsii vnutrisistemnykh i mezhsistemnykh otnosheniy u zhenshchin v vozraste 30–40 i 41–50 let, zanimayushchikhsya po ozdorovitel'noy sisteme Dzh. Pilatesa [Correlation dependencies, regression and cluster analysis in the integration of intrasystemic and intersystemic relations in women (aged 30–40 and 41–50), engaged in conditioning training of J. Pilates]. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2010; 24 (200): 19–23 (in Russian).
10. Morman D., Kheller L. *Fiziologiya serdechno-sosudistoy sistemy* [Physiology of the cardiovascular system]. St. Petersburg: Piter; 2000. 215 (in Russian).
11. Fox K., Ford I., Steg P.G. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 817–821.
12. Spielberger C.D. Measuring the experience, expression and control of anger. *Am. Psych. Assoc*. 1994: 25–29.
13. Il'in E.P. *Psikhologiya individual'nykh razlichiy* [Psychology of individual differences]. St. Petersburg: Piter; 2004. 701 (in Russian).

14. Khanin Yu.P. *Kratkoe rukovodstvo k primeniyu shkaly reaktivnoy i lichnostnoy trevozhnosti Ch.D. Spilbergera* [A short guide to the use of the Charles D. Spielberger's scale of reactive and personal anxiety]. Leningrad: LNIFK; 1976. 18 (in Russian).
15. Nikolaev V.I., Denisenko N.P., Denisenko M.D. Tip krovoobrashcheniya i adaptatsiya (fiziologiya i psikhologiya) [Circulation type and adaptation (physiology and psychology)]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2: 70–73 (in Russian).
16. Starr Y. Clinical test as simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age. *Circulation*. 1954; 9: 664–675.
17. Savitskiy N.N. *Biofizicheskie osnovy krovoobrashcheniya i klinicheskie metody izucheniya gemodinamiki* [Biophysical principles of blood circulation and clinical methods of hemodynamics study]. Leningrad: Meditsina; 1974. 307 (in Russian).
18. Apanasenko G.L., Popova L.A. *Meditsinskaya valeologiya* [Medical valeology]. Rostov-on-Don: Feniks; 2000. 248 (in Russian).
19. Veyn A.M. *Vegetativnye rasstroystva: klinika, diagnostika, lechenie* [Vegetative disorders: clinical picture, diagnosis, and treatment]. Moscow: MIA; 2000. 725 (in Russian).
20. Novozhilov G.N., Davydov O.V., Mazurov K.V. Vegetativnyy indeks Kerdo kak pokazatel' pervichnogo prispособleniya k usloviyam zharkogo klimata [Vegetative Kerdo index as an indicator of primary adaptation to hot climate]. *Voen.-med. zhurnal*. 1969; 86: 68–69 (in Russian).

УДК 612.273.2

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8755

## ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ, БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КРОВИ И ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Е.А. Ключникова, Л.В. Аббазова, М.А. Лоханникова,  
С.С. Ананьев, Д.А. Павлов, М.В. Балыкин

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: elena-klyuchnikova-1981@yandex.ru

*Цель* – изучить влияние прерывистой нормобарической гипоксии на изменения сердечно-сосудистой системы, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста.

*Материалы и методы.* В исследовании приняли участие 15 практически здоровых мужчин в возрасте 60–65 лет. Курс прерывистой нормобарической гипоксии проводили на протяжении 3 нед. Содержание O<sub>2</sub> во время гипоксических сеансов варьировалось от 15 до 10 %.

До и после курса гипоксии в крови определяли содержание сахара, общее количество холестерина, липопротеиды низкой и высокой плотности, индекс атерогенности, содержание эритроцитов и кислородную емкость крови. В динамике курса прерывистой гипоксии оценивали минутный объем дыхания, потребление кислорода, систолическое и диастолическое артериальное давление, минутный объем кровообращения, частоту сердечных сокращений. Изменение физической работоспособности до и после курса прерывистой гипоксии оценивали на основании теста PWV150.

*Результаты.* Установлено, что курс прерывистой нормобарической гипоксии приводит к снижению уровня сахара, общих липидов и липидов низкой плотности в крови, способствует снижению и стабилизации артериального давления. Наряду с увеличением кислородной емкости крови улучшается кислородное обеспечение организма и повышается физическая работоспособность лиц пожилого возраста.

*Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют о возможности использования прерывистой нормобарической гипоксии для коррекции биохимического состава крови, артериального давления и общей физической работоспособности лиц пожилого возраста.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, прерывистая нормобарическая гипоксия, гемодинамика, липиды крови, физическая работоспособность.

**Введение.** Известно, что старение является биологическим процессом, который сопровождается морфофункциональными изменениями висцеральных и соматических органов, ухудшением условий их кровоснабжения, доставки кислорода и питательных веществ [1]. Важными факторами, определяющими степень этих изменений, являются функциональные изменения сердца и сосудов [2, 3].

По данным статистики, нарушение функций сердца и сосудов, развитие артериальной гипертонии в возрасте до 50 лет составляет 44 %, после 60 лет – более 60 % [3]. Возрастные изменения кровообращения со-

провожаются нарушениями окислительно-восстановительных процессов, развитием тканевой гипоксии [1], увеличением активных форм кислорода, активацией процессов перекисного окисления белков и липидов, изменениями липидного и углеводного состава крови [3]. Наряду с нарушениями метаболизма снижение функциональных резервов сердца существенно ограничивает адаптационные возможности организма и физическую работоспособность [4].

Важная роль в коррекции и профилактике возрастных изменений принадлежит немедикаментозным методам, в ряду которых широкое применение получила гипоксическая

тренировка, направленная на повышение функциональных резервов организма [5–7].

Многочисленные исследования показали, что механизм положительного влияния прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) сложен и связан с изменениями на системном, органном и молекулярно-клеточном уровнях организации организма [8–10]. Показано, что ПНГ улучшает работоспособность, повышает устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды, эффективность всех звеньев транспорта кислорода, оказывает позитивное влияние на иммунную систему [5, 11–13].

Прерывистая нормобарическая гипоксия широко используется не только для подготовки спортсменов [14, 15], но и в лечении и профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, крови, дыхания [10, 16].

Имеющиеся в литературе сведения о саногенном эффекте ПНГ охватывают преимущественно лиц молодого и зрелого возраста [17–19]. Что касается особенностей использования ПНГ в пожилом и старческом возрасте, то эти исследования ограничены немногочисленными публикациями отечественных и зарубежных авторов [1, 18].

**Цель исследования.** Изучить влияние курса прерывистой нормобарической гипоксии на изменения сердечно-сосудистой системы, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 15 практически здоровых мужчин в возрасте 60–65 лет, которые не имели хронических заболеваний, не использовали фармакологических средств коррекции кардиореспираторной системы и не предъявляли жалоб к своему здоровью.

Все испытуемые получили полную информацию об исследовании и подписали добровольное согласие на участие в нем.

Исследование проводилось в лабораторных условиях во второй половине дня при температуре комфорта, после 15–20 мин привыкания к условиям лаборатории и получения методических указаний по проведению процедур и регистрации показателей.

Контрольные исследования включали оценку функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, газообмена и физической работоспособности. Кровь для оценки биохимического состава и липидного спектра брали утром натощак в условиях специализированной лаборатории.

Курс ПНГ проводили пять раз в неделю на протяжении 3 нед.

Гипоксическое воздействие моделировалось с использованием гипоксикатора «Тибет-4» (сертификат соответствия № РОСС US. ИМО 4. АО 4336 от 27.11.2003, Россия, г. Новосибирск), позволяющего варьировать содержание кислорода во вдыхаемом воздухе от 18 до 7 %.

Для определения реактивности кардиореспираторной системы испытуемые на протяжении 5 мин дышали газовой смесью с содержанием  $O_2$  18–15–13–10 % с 5-минутными интервалами нормоксии (дыхание атмосферным воздухом) между гипоксическими воздействиями. Во время каждого гипоксического интервала и в период восстановления (нормоксия) определяли динамику артериального давления и частоту сердечных сокращений. Исходя из полученных результатов были определены режимы гипоксических тренировок.

На первой неделе гипоксическая тренировка проводилась по схеме: первый интервал – дыхание 18 %  $O_2$ , второй и третий интервалы – 15 %  $O_2$ , четвертый и пятый сеансы – 13 %  $O_2$ . Начиная со второй недели, процентное содержание  $O_2$  составляло 15 % со снижением в последующие интервалы до 13–10 %. На третьей неделе первый интервал ПНГ начинался с 13 %  $O_2$  с последующим снижением до 10 %.

В контрольных исследованиях (до курса ПНГ) и после окончания курса ПНГ у всех испытуемых определяли содержание сахара, общее количество холестерина (ХС), липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) в крови, индекс атерогенности (Ка), содержание эритроцитов (RBC) и кислородную емкость крови (КЕК).

В эти же сроки определяли уровень общей физической работоспособности с использованием велоэргометрической пробы PWC150 в

модификации для лиц пожилого возраста [20]. Для этого испытуемые выполняли 2 велоэргометрические нагрузки ступенчато-возрастающей мощности: I нагрузка соответствовала 1 Вт на 1 кг массы тела, II нагрузка – 2 Вт на 1 кг массы тела пациента.

Состояние кардиореспираторной системы оценивали до курса и в динамике трехнедельного курса ПНГ.

Для оценки функций внешнего дыхания использовали спирограф СМП-21/01 (Россия). Определяли частоту дыханий ( $f$ ), минутный объем дыхания ( $VE$ ). Потребление кислорода ( $VO_2$ ) определяли с помощью газоанализатора «Спиrolит-2» (Германия). Артериальное давление систолическое ( $Ps$ ) и диастолическое ( $Pd$ ) устанавливали с помощью тонометра OMRON RX-3 (Россия). Минутный объем кровообращения ( $Q$ ), частоту сердечных сокращений ( $HR$ ) определяли с использованием реографа «РЕАН-ПОЛИ» РГПА-6/12 с грудным наложением электродов.

Статистическую обработку данных для расчета средней величины показателей и критерия достоверности ( $t$ ) Стьюдента проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что в контрольных исследованиях (до курса ПНГ) в состоянии относительного мышечного покоя уровни  $VO_2$ ,  $VE$ ,  $Q$ ,  $HR$  соответствуют среднестатистическим возрастным нормам (табл. 1). Уровень артериального давления находится в пределах повышенного нормального по классификации ВОЗ. При оценке реактивности сердечно-сосудистой системы было установлено, что во время отдельных гипоксических интервалов функциональные изменения в организме испытуемых зависят от уровня  $O_2$  во вдыхаемом воздухе.

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что если в группах юношеского [17] и зрелого [19, 21] возраста реакции внешнего дыхания и системной гемодинамики возникают при гипоксическом стимуле 13 %  $O_2$ , то в группе пожилого возраста изменения кардиореспираторной системы развиваются при 15 %  $O_2$ . При этом уровне гипоксии появлялись признаки гипервентиля-

ции и повышение минутного объема кровообращения на фоне снижения  $HR$  и увеличения систолического выброса. Дальнейшее снижение  $O_2$  во вдыхаемом воздухе до 13 и 10 % сопровождалось выраженным увеличением показателей газообмена и гемодинамики. Учитывая возрастные особенности и факторы риска, связанные с увеличением системного кровообращения, первый уровень гипоксического воздействия (15 %  $O_2$ ) был определен в качестве исходного в проведении гипоксической тренировки, далее имело место ступенчатое снижение содержания  $O_2$  во вдыхаемом воздухе по мере разворачивания системных компенсаторно-приспособительных реакций.

Мониторинг артериального давления и  $HR$  во время гипоксических сеансов на первой неделе ПНГ свидетельствует о том, что время отдельных интервалов  $Ps$  снижается и варьирует в диапазоне 125–135 мм рт. ст.,  $Pd$  – в диапазоне 60–80 мм рт. ст. При этом в период нормоксии артериальное давление восстанавливается до уровня исходного. На второй и третьей неделях ПНГ диапазон колебаний артериального давления снижается при стабилизации  $Ps$  в пределах 120–130 мм рт. ст.,  $Pd$  – 60–70 мм рт. ст. и стабильно сохраняется в этих пределах в период между гипоксическими сеансами. Исследование, проведенное после окончания трехнедельного курса ПНГ, показало, что уровни потребления  $O_2$ , легочной вентиляции и минутного объема кровообращения практически не изменяются и не отличаются от данных в контроле (табл. 1). При этом имеет место снижение  $HR$  на фоне повышения  $SV$ , что свидетельствует об усилении инотропных влияний на сердце и экономизации его деятельности. Эти изменения происходят на фоне достоверного снижения артериального давления. Можно полагать, что при артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии существенно возрастает роль местной (метаболической) регуляции сосудистого тонуса. Увеличение перфузии жизненно важных органов при соответствующем уменьшении общего периферического сопротивления, очевидно, является причиной снижения системного артериального давления во время отдельных сеансов ПНГ [19]. При этом по

мере адаптации к гипоксии формируются морфофункциональные изменения в органах и тканях, включая пролиферацию сосудов микроциркуляции, улучшение кровоснабжения и доставки  $O_2$  [10, 22] при соответствующем повышении емкости сосудистого русла, что служит причиной стабильного снижения артериального давления после завершения курса ПНГ. Ранее нами было показано, что курс гипобарической гипоксии сопровождается структурными изменениями в миокарде, повышением активности антиок-

сидантной системы, увеличением количества капилляров в разных отделах миокарда [9], что существенно повышает функциональный резерв сердца. Можно полагать, что совокупность подобных изменений сердечно-сосудистой системы имеет место и в проведенном исследовании, являясь причиной отмеченных изменений.

Важными маркерами возникновения метаболических и сосудистых нарушений в зрелом и пожилом возрасте являются биохимические изменения крови [2, 3, 21].

Таблица 1

**Изменения газообмена и гемодинамики у лиц пожилого возраста до и после курса ПНГ (мужчины) ( $M \pm m$ )**

Показатель	До курса ПНГ (контроль)	После трехнедельного курса ПНГ
$VO_2$ , мл/(мин·кг)	5,8±1,2	6,2±0,4
VE, л/мин	13,5±1,5	11,7±1,4
f, мин	12,4±1,1	13,3±0,6
Q, л/мин	5,1±0,4	4,3±0,4
SV, мл	64,0±5,2	73,0±3,2*
HR, уд./мин	79,6±5,2	71,3±4,6
Ps, мм рт. ст.	139,0±2,3	130,6±3,6*
Pd, мм рт. ст.	90,0±4,0	74,4±2,2*
RBC, $10^{12}/л$	4,8±0,1	5,5±0,4*
КЕК, об. %	20,6±0,2	21,5±0,1*

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с показателями при нормоксии,  $p \leq 0,05$ .

Результаты исследования показали, что до курса ПНГ уровень сахара и общего холестерина в крови соответствовал верхним границам физиологической нормы (табл. 2). Известно, что с возрастом углеводный и липидный обмен претерпевает изменения, которые связаны с особенностями метаболизма, инволютивными изменениями в поджелудочной железе, образом жизни и т.д. [2, 3]. При оценке липидного спектра крови установлено, что уровень ЛПВП находится в диапазоне верхней границы физиологической нормы, а содержание ЛПНП ее превышает (табл. 2).

В результате коэффициент атерогенности в группе несколько повышен.

Известно, что гипоксия является важным фактором, регулирующим метаболические процессы в организме, и в зависимости от величины и длительности своего воздействия существенно влияет на углеводный и липидный обмен [5], уровень холестерина и липидных фракций сыворотки крови [16].

Результаты проведенного исследования показали, что курс гипоксической тренировки приводит к достоверному снижению сахара на 12,5 %, общего холестерина – на 13,0 %, LDL – на 9,6 %. При этом содержание HDL практически не изменилось, что привело к снижению Ка на 16,4 % (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание липидов и сахара в крови у лиц пожилого возраста до и после курса ПНГ (M±m)**

Показатели	До курса ПНГ (контроль)	После курса ПНГ
Сахар крови, ммоль/л	5,60±0,05	4,9±0,1*
ХС, ммоль/л	6,5±0,2	5,7±0,2*
ЛПНП, ммоль/л	4,00±0,04	3,60±0,07*
ЛПВП, ммоль/л	1,70±0,02	1,60±0,03
Ка, у.е.	2,8±0,1	2,3±0,1*

**Примечание.** \* – различия достоверны по сравнению с показателями при нормоксии,  $p \leq 0,05$ .

Описанные изменения липидного профиля крови под влиянием курса гипоксии находят свое подтверждение в результатах экспериментальных исследований на животных. Было показано, что адаптация к периодической барокамерной гипоксии приводит к стойкому снижению уровня общего холестерина в крови, что авторы связывают с интенсивным окислением CHOL по монооксигеназному пути в гепатоцитах [5]. Важная роль в этом отводится апопротеинам LDL и HDL (Аро А1 и Аро В), изменение которых при гипоксии влияет на метаболизм холестерина, способствует его окислению и элиминации из организма [16]. При этом в процессе адаптации к гипоксии авторы отмечают снижение процессов нерегулируемого транспорта производных холестерина обмена в интиму сосудов и ограничение факторов развития их атеросклеротического поражения [16].

Важным фактором адаптации к гипоксии является улучшение кислородтранспортных свойств крови. Результаты исследований показали, что после курса ПНГ в группе достоверно повышается содержание эритроцитов и кислородной емкости крови (табл. 2). С учетом возрастных предпосылок возникновения тканевой гипоксии в пожилом возрасте [1] стимуляция эритропоэза является важным механизмом поддержания окислительного метаболизма в органах и тканях.

В последние годы роль триггера, запускающего процессы морфофункциональной адаптации при гипоксии, отводится гипоксией индуцируемому фактору Hif-1 $\alpha$  [23], кото-

рый при тканевой гипоксии экспрессирует более 180 генов [24], включая гены эритропоэза, ангиогенеза, эндотелиальные факторы. В проведенных нами экспериментальных исследованиях было показано, что экспрессия Hif-1 $\alpha$  зависит от сроков адаптации к гипоксии [8, 9] и тесно связана со структурными изменениями в сердце [9], которые определяют уровень максимального потребления O<sub>2</sub> и физической работоспособности [15].

Для оценки функциональных изменений, связанных с ПНГ, испытуемым предлагался тест с физической нагрузкой, адаптированный для лиц пожилого возраста (PWC150) и позволяющий оценить уровень их общей физической работоспособности. Тестирование проводилось до курса ПНГ и на следующий день после его завершения (рис. 1).

Результаты исследований показали, что после курса ПНГ уровень общей физической работоспособности увеличился в среднем на 6,3 % ( $p < 0,05$ ). Известно, что уровень физической работоспособности зависит от функциональных резервов системы внешнего дыхания, сердечно-сосудистой системы, кислородтранспортных возможностей крови и систем тканевого дыхания [5]. Нарушение функции на любом из этих этапов является причиной ограничения доставки O<sub>2</sub> и аэробных возможностей организма [5]. Моделирование нормобарической гипоксии сопровождается периодически повторяющейся гипоксемией и тканевой гипоксией, что приводит к мобилизации компенсаторно-приспособительных реакций всех звеньев газотранспортной сис-

темы. На этом фоне ежедневные сеансы нормобарической гипоксии приводят не только к повышению толерантности к гипоксии, но и к повышению резервов всех звеньев газотранспортной системы [4, 6, 15].

В проведенном исследовании с учетом возрастных особенностей испытуемых была

использована модель ступенчато возрастающей гипоксии, которая предполагает постепенное повышение функций внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, исключая возникновение резкого дефицита  $O_2$  и риск гипоксического повреждения клеточных структур.

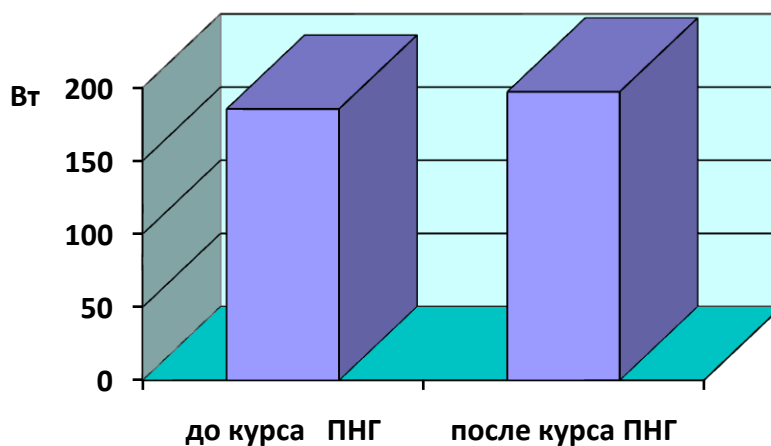


Рис. 1. Уровень физической работоспособности лиц пожилого возраста до и после курса ПНГ

Результаты исследования показали, что используемая схема нарастающих гипоксических воздействий приводит к улучшению деятельности сердечно-сосудистой системы, повышению числа эритроцитов и кислородной емкости крови. Можно полагать, что изменение этих показателей играет важную роль в обеспечении организма кислородом при мышечной деятельности, что послужило одной из причин повышения физической работоспособности в проведенном исследовании.

**Заключение.** Трехнедельный курс прерывистой нормобарической гипоксии со ступенчатым уменьшением содержания  $O_2$  в газовой смеси приводит к снижению уровня сахара, общих липидов и липидов низкой плотности в крови, способствует снижению и стабилизации артериального давления, повышению кислородной емкости крови и физической работоспособности. Модель ступенчатого снижения  $O_2$  во вдыхаемом воздухе может быть рекомендована для коррекции биохимического состава крови, артериального давления и физической работоспособности лиц пожилого возраста.

пенчатым уменьшением содержания  $O_2$  в газовой смеси приводит к снижению уровня сахара, общих липидов и липидов низкой плотности в крови, способствует снижению и стабилизации артериального давления, повышению кислородной емкости крови и физической работоспособности. Модель ступенчатого снижения  $O_2$  во вдыхаемом воздухе может быть рекомендована для коррекции биохимического состава крови, артериального давления и физической работоспособности лиц пожилого возраста.

### Литература

1. Коркушко О.В., Осьмак Е.Д., Осьмак Д.Д., Дужак Г.В. Устойчивость к гипоксии у людей пожилого возраста с гипертонической болезнью: влияние Кардиоаргинина. Кровообіг та гемостаз, оригінальні дослідження. 2015; 1–2: 31–37.
2. Батурина В.А., Батурина М.В., Евсеева М.Е., Кузнецова И.Г. Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста: аспекты донозологической диагностики. Клиническая геронтология. 2008; 11: 33–37.
3. Ярыгина В.Н., Мелентьева А.С. Руководство по геронтологии в гериатрии. Т. 1. М.: ГЕОТАР-медиа; 2010. 720.



4. *Кривошеков С.Г., Балиоз Н.В., Некipelова Н.В., Капилевич Л.В.* Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие. *Физиология человека.* 2014; 40 (6): 34–45.
5. *Колчинская А.З., Циганова Т.Н., Остапенко Л.А.* Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте: руководство для врачей. М.; 2003. 408.
6. *Бочаров М.И.* Реакция гемодинамики человека на разные по величине гипоксические воздействия. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2012; 3: 138–145.
7. *Сороко С.И., Бурых Э.А.* Компенсаторная роль системы кровообращения при острой гипоксической гипоксии у человека. *Экология человека.* 2014; 7: 30–36.
8. *Балыкин М.В., Сагидова С.А., Айзятупова Е.Д., Антипов И.В., Жарков А.В.* Гипоксия: системные, органные, молекулярно-клеточные механизмы компенсации и адаптации. *Ульяновский медико-биологический журнал. Приложение. Материалы XIII Всероссийской школы-семинара с международным участием «Вопросы Экспериментальной и клинической физиологии дыхания» (Санкт-Петербург).* 2016; 4: 13–14.
9. *Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзятупова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В.* Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1 $\alpha$  и морфофункциональные изменения в миокарде. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 2: 124–134.
10. *Серебровская Т.В., Шатило В.Б.* Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кровообіг та гемостаз.* 2014; 1–2: 16–33.
11. *Neubauer J.A.* Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2001; 90 (4): 1593–1599.
12. *Prabhakar N.R., Fields R.D., Baker T., Fletcher E.C.* Intermittent hypoxia: cell to system. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 281 (3): 524–528.
13. *Foster G.E., McKenzie D.C., Milsom W.K., Sheel A.W.* Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J. Physiol.* 2005; 567: 689–699.
14. *Портниченко В.И., Ильин В.Н., Филиппов М.М.* Проявление гипометаболического эффекта в реакциях системы дыхания у спортсменов на физическую нагрузку при адаптации в среднегорье. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 2: 116–124.
15. *Пупырева Е.Д., Балыкин М.В.* Влияние гипоксической тренировки на физическую работоспособность и функциональные резервы организма спортсменов. *Вестник ТвГУ. Сер. Биология и экология.* 2011; 21 (2): 7–17.
16. *Яковлев Д.И., Прокофьев А.Б., Тиньков А.Н., Никоноров А.А.* Гиполипидемические эффекты курса барокамерной гипоксии у больных инфарктом миокарда. *Экспериментальная и клиническая медицина. Вестник ОГУ.* 2009; 12 (106): 139–142.
17. *Арбузова О.В., Балыкин М.В.* Реакция кардиореспираторной системы и изменения физической работоспособности пловцов различного возраста при нормобарической гипоксии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2009; 6: 7–15.
18. *Katschinski D.M.* Is there a molecular connection between hypoxia and aging? *Exp. Geront.* 2006; 41 (5): 482–484.
19. *Каманина Т.В., Балыкин М.В., Зайнеева Р.Ш., Платонов А.В.* Реактивность церебральных сосудов при гипоксии и гиперкапнии у лиц зрелого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2012; 4: 94–104.
20. *Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А.* Тестирование в спортивной медицине. М.: Физическая культура; 1988. 208.
21. *Балыкин М.В., Зайнеева Р.Ш., Каманина Т.В., Васильева Е.В., Жарков А.В.* Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на кардиореспираторную систему и биохимический состав крови у лиц зрелого возраста. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 3: 60–66.
22. *Гончар О.А., Розова Е.В.* Влияние разных режимов интервальных гипоксических тренировок на морфологические характеристики и антиоксидантный статус тканей сердца и легких. *Бюл. экспер. биол. и мед.* 2007; 144 (8): 216–220.
23. *Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148 (3): 399–408.
24. *Semenza G.L.* Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Ann. Rev. Pathol.* 2014; 9: 47–71.

## EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA ON SYSTEMIC HEMODYNAMICS, BIOCHEMICAL BLOOD COMPOSITION AND PHYSICAL PERFORMANCE IN ELDERLY PEOPLE

E.A. Klyuchnikova, L.V. Abbazova, M.A. Lokhannikova,  
S.S. Anan'ev, D.A. Pavlov, M.V. Balykin

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: elena-klyuchnikova-1981@yandex.ru

*The goal of the research is to study the effect of intermittent normobaric hypoxia on cardiovascular changes, biochemical blood composition and physical performance in elderly people.*

*Materials and Methods.* The study examined a group of 15 healthy men, aged 60-65, who underwent a course of intermittent normobaric hypoxia for 3 weeks. During hypoxic sessions, oxygen concentration varied from 15-10 %.

*Blood sugar level, blood cholesterol level, low density lipoprotein and high density lipoprotein, the Atherogenic Index, red blood cell count and oxygen capacity of blood were determined before and after hypoxic sessions. Respiratory minute volume, oxygen consumption, systolic and diastolic blood pressure, cardiac output, and heart rate were estimated in the dynamics. Changes in physical performance before and after hypoxic sessions were assessed using a PWC150 test.*

*Results.* It was established that sessions of intermittent normobaric hypoxia lead to decrease in blood sugar level, total and low density lipid level, such sessions help to reduce and normalize blood pressure. Along with the increase in oxygen capacity of blood, oxygen supply of the organism, as well as physical performance of elderly people, improves.

*Conclusion.* The results of the study show the possibilities of using intermittent normobaric hypoxia for correction of biochemical blood composition, blood pressure and general physical performance in elderly people.

**Keywords:** elderly people, intermittent normobaric hypoxia, hemodynamics, blood lipids, physical performance.

### References

1. Korkushko O.V., Os'mak E.D., Os'mak D.D., Duzhak G.V. Ustoychivost' k gipoksii u lyudey pozhilogo vozrasta s gipertonicheskoy bolezn'yu: vliyanie Kardioarginina [Tolerance to hypoxia in hypertensive elderly people: effect of Cardioaspirin]. *Krovoobig ta gemostaz, original'ni doslidzhennya*. 2015; 1-2: 31-37 (in Russian).
2. Baturin V.A., Baturina M.V., Evsev'eva M.E., Kuznetsova I.G. Arterial'naya gipertoniya u lits pozhilogo vozrasta: aspekty donozologicheskoy diagnostiki [Arterial hypertension in the elderly people: aspects of prenosological diagnostics]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; 11: 33-37 (in Russian).
3. Yarygina V.N., Melent'eva A.S. *Rukovodstvo po gerontologii v geriatrii*. Tom. 1 [Gerontology in geriatrics: Physician's manual. Vol. 1]. Moscow: GEOTAR-media; 2010. 720 (in Russian).
4. Krivoshchekov S.G., Balioz N.V., Nekipelova N.V., Kapilevich L.V. Vozrastnye, gendernye i individual'no-tipologicheskie osobennosti reagirovaniya na ostroe gipoksicheskoe vozdeystvie [Age, gender, patient-specific and cohort peculiarities of response to acute hypoxic exposure]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40 (6): 34-45 (in Russian).
5. Kolchinskaya A.Z., Tsiganova T.N., Ostapenko L.A. *Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte: rukovodstvo dlya vrachey* [Normobaric intermittent hypoxic training in medicine and sports: Physician's manual]. Moscow; 2003. 408 (in Russian).
6. Bocharov M.I. Reaktsiya gemodinamiki cheloveka na raznye po velichine gipoksicheskoe vozdeystviya [Human hemodynamic response to different hypoxic exposures]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2012; 3: 138-145 (in Russian).
7. Soroko S.I., Burykh E.A. Kompensatornaya rol' sistemy krovoobrashcheniya pri ostroy gipoksicheskoy gipoksii u cheloveka [Compensatory role of the cardiovascular system in acute hypoxic hypoxia in humans]. *Ekologiya cheloveka*. 2014; 30-36 (in Russian).

8. Balykin M.V., Sagidova S.A., Azyyatulova E.D., Antipov I.V., Zharkov A.V. Gipoksiya: sistemnye, organnye, molekulyarno-kletochnye mekhanizmy kompensatsii i adaptatsii [Hypoxia: systemic, organ, molecular and cellular mechanisms of compensation and adaptation]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. Prilozhenie. Materialy XIII Vserossiyskoy shkoly-seminara s mezhdunarodnym uchastiem «Voprosy Eksperimental'noy i klinicheskoy fiziologii dykhaniya» (St. Petersburg). 2016; 4: 13–14 (in Russian).
9. Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Azyyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. Vliyanie preryvisty gipobaricheskoy gipoksii na ekspressiyu HIF – 1 $\alpha$  i morfofunktsional'nye izmeneniya v miokarde [Effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF–1 $\alpha$  expression and morphofunctional changes in the myocardium]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2017; 2: 124–134 (in Russian).
10. Serebrovskaya T.V., Shatilo V.B. Opyt ispol'zovaniya interval'noy gipoksii dlya preduprezhdeniya i lecheniya zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Use of interval hypoxia for prevention and treatment of cardiovascular diseases]. *Krovoobig ta gemostaz*. 2014; 1–2: 16–33 (in Russian).
11. Neubauer J.A. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J. Appl. Physiol*. 2001; 90 (4): 1593–1599.
12. Prabhakar N.R., Fields R.D., Baker T., Fletcher E.C. Intermittent hypoxia: cell to system. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2001; 281 (3): 524–528.
13. Foster G.E., McKenzie D.C., Milsom W.K., Sheel A.W. Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J. Physiol*. 2005; 567: 689–699.
14. Portnichenko V.I., Il'in V.N., Filippov M.M. Proyavlenie gipometabolicheskogo effekta v reaktsiyakh sistemy dykhaniya u sportsmenov na fizicheskuyu nagruzku pri adaptatsii v srednegor'e [Hypometabolic effect in sportsmen respiratory system reactions to physical load adaptation in middle altitude]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. Ulyanovsk. 2017; 2: 116–124 (in Russian).
15. Pupyreva E.D., Balykin M.V. Vliyanie gipoksicheskoy trenirovki na fizicheskuyu rabotosposobnost' i funktsional'nye rezervy organizma sportsmenov [Effect of hypoxic training on physical performance and functional reserves in athletes]. *Vestnik TvGU. Ser. Biologiya i ekologiya*. 2011; 21 (2): 7–17 (in Russian).
16. Yakovlev D.I., Prokofev A.B., Tin'kov A.N., Nikonorov A.A. Gipolipidemicheskie efekty kursa barokamernoy gipoksii u bol'nykh infarktomy miokarda [Hypolipidemic effects of altitude hypoxia in patients with myocardial infarction]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya meditsina. Vestnik OGU*. 2009; 12 (106): 139–142 (in Russian).
17. Arbuzova O.V., Balykin M.V. Reaktsiya kardiorespiratornoy sistemy i izmeneniya fizicheskoy rabotosposobnosti plovtsov razlichnogo vozrasta pri normobaricheskoy gipoksii [Reaction of cardiorespiratory system and physical performance of swimmers of different age under normobaric hypoxia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 6: 7–15 (in Russian).
18. Katschinski D.M. Is there a molecular connection between hypoxia and aging? *Exp. Geront*. 2006; 41 (5): 482–484.
19. Kamanina T.V., Balykin M.V., Zayneeva R.Sh., Platonov A.V. Reaktivnost' tserebral'nykh sosudov pri gipoksii i giperkapnii u lits zrelogo vozrasta [Reactivity of cerebral vessels under hypoxia and hypercapnia in patients of the mature age]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2012; 4: 94–104 (in Russian).
20. Karpman V.L., Belotserkovskiy Z.B., Gudkov I.A. *Testirovanie v sportivnoy meditsine* [Testing in sports medicine]. Moscow: Fizicheskaya kul'tura; 1988. 208 (in Russian).
21. Balykin M.V., Zayneeva R.Sh., Kamanina T.V., Vasil'eva E.V., Zharkov A.V. Vliyanie preryvisty normobaricheskoy gipoksii na kardiorespiratornyuyu sistemu i biokhimicheskij sostav krovi u lits zrelogo vozrasta [Effect of intermittent normobaric hypoxia on the cardiorespiratory system and biochemical composition of blood in elderly people]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2014; 3: 60–66 (in Russian).
22. Gonchar O.A., Rozova E.V. Vliyanie raznykh rezhimov interval'nykh gipoksicheskikh trenirovok na morfologicheskie kharakteristiki i antioksidantnyy status tkaney serdtsa i legkikh [Effect of different modes of interval hypoxic training on morphological characteristics and antioxidant status of heart and lung tissues]. *Byul. eksper. biol. i med*. 2007; 144 (8): 216–220 (in Russian).
23. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148 (3): 399–408.
24. Semenza G.L. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Ann. Rev. Pathol*. 2014; 9: 47–71.

УДК 612.28

DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8756

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ ПАРАТРИГЕМИНАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У КРЫС

О.А. Ведясова, Т.Е. Ковалева

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева», г. Самара, Россия

e-mail: olgavedyasova@rambler.ru

*Актуальным аспектом проблемы регуляции дыхания у млекопитающих животных является изучение механизмов, опосредующих респираторную активность паратригеминальной области (ПТО) моста.*

*Цель. Анализ изменений внешнего дыхания и реакций диафрагмальной мышцы при электростимуляции и активации L-глутаматом ПТО у крыс.*

*Материалы и методы. Поставлены острые опыты на крысах, наркотизированных уретаном. Электростимуляцию ПТО осуществляли монополярно импульсным током посредством стального игольчатого микроэлектрода. Раствор L-глутамата ( $10^{-7}$  М; 0,2 мкл) инъецировали в ПТО через стеклянную микроканюлю при помощи микрошприца МШ-1. Внешнее дыхание регистрировали методом спирографии, реакции диафрагмы оценивали по электромиограмме (ЭМГ).*

*Результаты. Активация ПТО путем электростимуляции и микроинъекций L-глутамата вызывала сходные эффекты в виде ослабления легочной вентиляции и уменьшения частоты дыхания за счет пролонгации экспираторной фазы. Изменениям паттерна дыхания соответствовало увеличение интервалов между инспираторными залпами на ЭМГ диафрагмы.*

*Заключение. ПТО у млекопитающих животных участвует в регуляции ритма и паттерна дыхания. Реализация респираторных эффектов ПТО опосредуется глутаматергическими связями, которые у крыс преимущественно включены в механизмы, определяющие длительность фазы выдоха и, таким образом, частоту дыхания.*

**Ключевые слова:** паратригеминальная область, глутамат, паттерн внешнего дыхания, электромиограмма диафрагмы.

**Введение.** Центральные механизмы регуляции дыхания составляют важную медико-биологическую проблему, при решении которой внимание исследователей долгие годы было сосредоточено на ритмогенерирующей функции бульбарного дыхательного центра [1–3]. Нейроны, участвующие в ритмогенезе дыхания, также обнаружены в варолиевом мосту, в понтинной дыхательной группе, куда входят регион «парафациальная респираторная группа/ретротрапещевидное ядро» [4, 5] и паратригеминальная область (ПТО), респираторная активность которой впервые была выявлена у миноги [6]. Нейроны ПТО, названные паратригеминальной респираторной группой (ПТРГ), исследователи рассматривают как генератор дыхательного ритма у низших позвоночных [6, 7]. У крыс вблизи ПТО (в интер-, супра- и сенсор-

ном тригеминальных ядрах) выявлены дыхательные нейроны с фазовопереходным паттерном разрядов [8], что позволяет предполагать участие ПТО в регуляции респираторного ритма и у млекопитающих животных.

Актуальным является изучение нейрорхимической организации понтинной дыхательной группы [9], при этом закономерный интерес вызывает глутамат как основной возбуждающий медиатор, участвующий в регуляции дыхания [10]. Роль глутамата на уровне ритмогенерирующих нейронов ПТО в настоящее время интенсивно изучается у низших позвоночных [7, 11]. Вопрос о значении глутаматергической нейротрансмиссии в формировании респираторной активности ПТО и в целом об участии ПТО в регуляции дыхания у млекопитающих животных остается открытым.

**Цель исследования.** Анализ изменений паттерна внешнего дыхания и реакций диафрагмальной мышцы при электростимуляции и активации глутаматом ПТО у крыс.

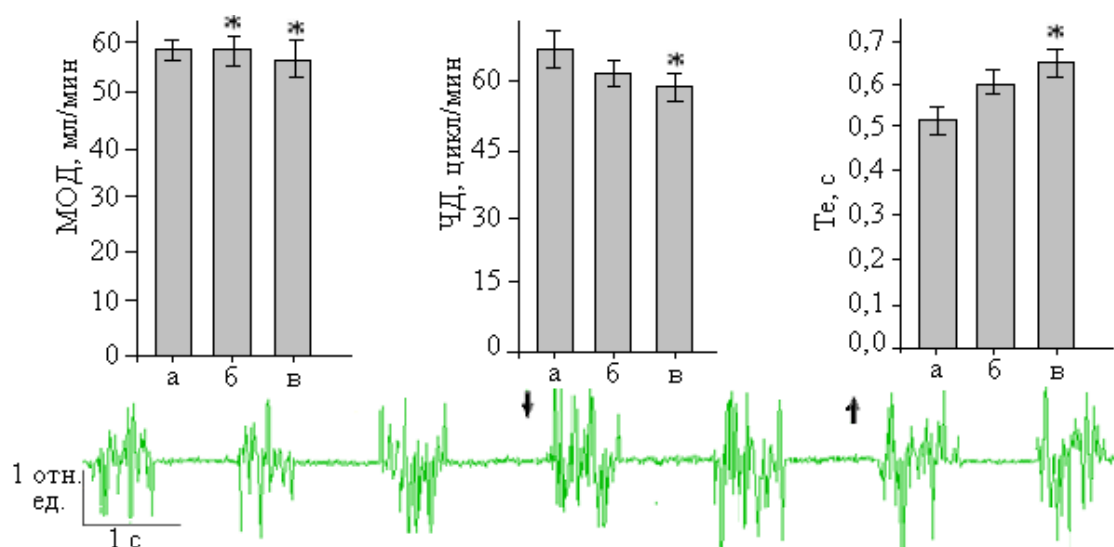
**Материалы и методы.** Поставлены две серии острых опытов на беспородных половозрелых крысах обоего пола массой 250–300 г, наркотизированных уретаном (1,5 г/кг, внутривенно). В первой серии (n=6) изучали респираторные реакции на электростимуляцию ПТО, во второй (n=7) – на микроинъекции в ПТО L-глутамата. Все этапы исследования выполнены с соблюдением правил биоэтики и одобрены комиссией по биоэтике Самарского университета. В ходе операции проводили трахеостомию, открывали подход к диафрагме через кожный разрез на левом боку, обнажали крышу черепа и высверливали трепанационное отверстие в париетальной кости. Оперированных крыс закрепляли в стереотаксическом приборе СЭЖ-3 спиной вверх. ПТО раздражали импульсным током от универсального электростимулятора посредством монополярного игольчатого микроэлектрода с диаметром кончика 60 мкм. Индифферентный электрод закрепляли на мышцах шеи. Параметры тока: частота 5 Гц; напряжение 3 и 7 В; длительность импульса 1 мс, время раздражения 3 с. Для микроинъекций в ПТО использовали раствор L-глутамата (Sigma Aldrich) концентрацией  $10^{-7}$  М, который готовили *ex tempore* на основе искусственной цереброспинальной жидкости. Раствор инъецировали в объеме 0,2 мкл через стеклянную канюлю (диаметр кончика 20–25 мкм), укрепленную на игле микрошприца МШ-1. Электростимуляцию и микроинъекции осуществляли по координатам стереотаксического атласа мозга крысы [12]: 12,72 мм каудальнее bregma; 2,8 мм латеральнее срединного шва; 7,6 мм вглубь от поверхности черепа.

Внешнее дыхание регистрировали через трахеостомическую трубку при помощи электронного спирографа. Электромиограмму (ЭМГ) диафрагмальной мышцы отводили стальными биполярными электродами (межэлектродное расстояние 3 мм), подсоединенными к миографическому усилителю. Выходные сигналы от спирографа и электро-

миографа через аналогово-цифровой преобразователь подавались на компьютер и записывались в программе PowerGraph 3.2 Professional (ООО «Интероптика-С»). Респираторные эффекты регистрировали в исходном состоянии, при электростимуляции ПТО и в течение 60 мин после микроинъекции глутамата. По спирограммам определяли длительность вдоха ( $T_i$ , с) и выдоха ( $T_e$ , с), частоту дыхания (ЧД, цикл/мин), дыхательный объем (ДО, мл), минутный объем дыхания (МОД, мл/мин). На ЭМГ оценивали длительность инспираторных залпов (ДЗ, с), межзалповые интервалы (МЗИ, с), максимальную амплитуду осцилляций (отн. ед.).

Для статистической обработки применяли парный t-test из пакета программ SigmaStat 4.0 (Jandel Scientific, USA). Все данные приведены как средние значения и ошибка изменения в % относительно исходного уровня. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Характерным респираторным эффектом активации ПТО путем электростимуляции и микроинъекций L-глутамата было угнетение дыхания, обусловленное изменениями частотных показателей спирограммы и ЭМГ диафрагмы. Интегральный эффект раздражения ПТО проявлялся уменьшением МОД на 5,4–9,6 % ( $p < 0,05$ ) от исходного уровня в зависимости от силы раздражения. Ослабление внешнего дыхания обуславливалось снижением ЧД на 6,6–7,9 % ( $p < 0,05$ ), тогда как ДО практически не менялся. Изменения ЧД определялись преобразованиями фазовой структуры дыхательного цикла за счет увеличения  $T_e$  от  $0,512 \pm 0,03$  (исходный уровень) до  $0,683 \pm 0,04$  с (при стимуляции ПТО). По мере усиления раздражения эффект пролонгации выдоха возрастал и мог достигать 33,4 % ( $p < 0,05$ ) от исходного значения. Изменениям  $T_e$  и ЧД соответствовали увеличение МЗИ на 17,9 % ( $p < 0,05$ ) и уменьшение частоты инспираторных залпов на ЭМГ диафрагмы (рис. 1). Значимых изменений  $T_i$  на спирограммах, как и ДЗ и амплитуды осцилляций на ЭМГ диафрагмы, при электростимуляции ПТО у крыс не наблюдалось.



**Рис. 1.** Респираторные эффекты электростимуляции ПТО у крыс:  
 вверху – изменение параметров внешнего дыхания  
 (а – исходное состояние; б, в – стимуляция током 5 Гц, 3 В и 5 Гц, 7 В соответственно),  
 внизу – ЭМГ диафрагмы (начало и окончание раздражения отмечено стрелками).  
 \* – достоверные различия с исходным уровнем ( $p < 0,05$ )

Микроинъекции L-глутамата в ПТО крыс вызвали респираторные реакции, которые также проявлялись преимущественными изменениями временных параметров дыхания по тормозному типу. Результаты активации ПТО L-глутаматом подтвердили отмеченную в опытах с электростимуляцией тесную связь изучаемой области с экспираторными механизмами. Изменения спирограмм и ЭМГ после микроинъекции медиатора имели длительный латентный период, что можно объяснить участием глутаматцептивных элементов ПТО в регуляции ритмики дыхания посредством сложных межсинаптических взаимодействий.

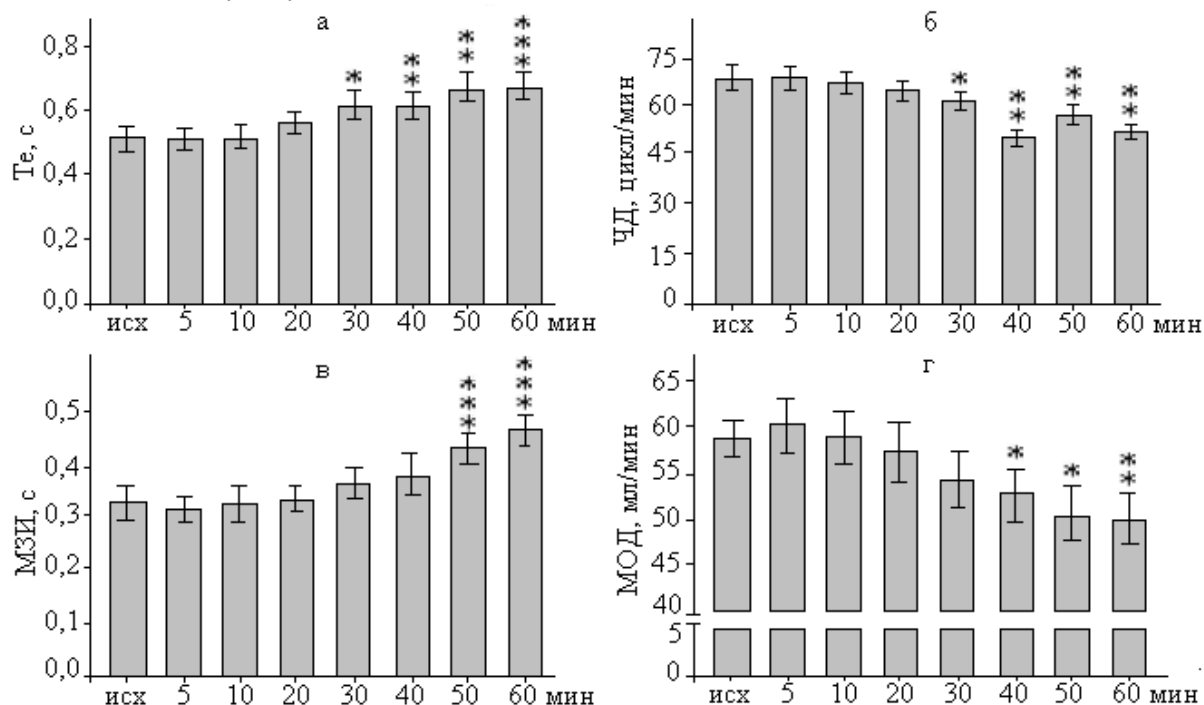
Наиболее выраженные реакции дыхания в виде увеличения  $T_e$  и синхронного снижения ЧД начинались с 30-й мин от момента введения медиатора и достигали максимальных проявлений после 40-й мин. Значения  $T_e$  при действии L-глутамата на ПТО возрастали в диапазоне от  $0,508 \pm 0,030$  (исходное состояние) до  $0,673 \pm 0,040$  с на 60-й мин экспозиции (рис. 2а), что составляло 32,3 % ( $p < 0,05$ ). Эти изменения совпадали с динамикой ЧД, которая закономерно снижалась в течение всего периода регистрации. Наибольшее влияние L-глутамата отмечалось на 40-й мин экспози-

ции, когда ЧД уменьшалась на 22,9 % ( $p < 0,05$ ): от  $66,88 \pm 3,82$  до  $51,56 \pm 3,08$  цикл/мин (рис. 2б). Статистически значимых изменений ДО при этом не выявлено. Динамика временных параметров ЭМГ диафрагмы совпадала с отмеченными изменениями паттерна дыхания. Типичной реакцией диафрагмы на инъекции L-глутамата в ПТО было выраженное удлинение МЗИ на 27,9 и 38,9 % ( $p < 0,001$ ) на 50-й и 60-й мин экспозиции (рис. 2в) в сочетании с небольшим приростом ДЗ (10,7 %;  $p < 0,05$ ). То есть доминировали изменения МЗИ, которые являются электрофизиологическим коррелятом экспирации.

Величина ДО на фоне активации глутаматных рецепторов ПТО оставалась практически неизменной на протяжении всего времени наблюдений. Поэтому направленность динамики легочной вентиляции в сторону снижения была связана прежде всего с уменьшением ЧД. Как видно из гистограмм на рис. 2г, тенденция снижения МОД от исходного уровня ( $58,73 \pm 1,99$  мл/мин) приобретала достоверный характер начиная с 40-й мин (уменьшение до  $52,744 \pm 2,76$  мл/мин, или на 10,2 %) и усиливалась к 60-й мин воздействия L-глутамата (уменьшение до  $50,09 \pm 2,69$  мл/мин, или на 14,7 %).

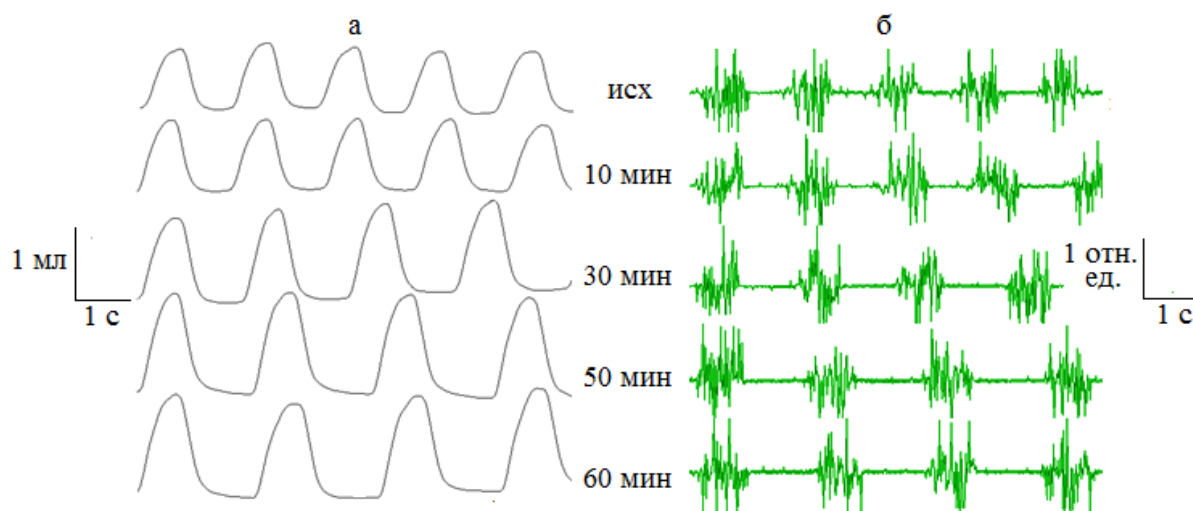
В качестве иллюстрации описанных реакций представлены спирограммы и ЭМГ, из которых видно, что активация ПТО L-глутаматом способствует угнетению частотного

компонента внешнего дыхания и инспираторной активности диафрагмальной мышцы (рис. 3).



**Рис. 2.** Изменение параметров внешнего дыхания и ЭМГ диафрагмы после микроинъекции L-глутамата в ПТО у крыс.

Достоверные различия с исходным уровнем при: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$



**Рис. 3.** Изменения абриса спирограмм (а) и ЭМГ диафрагмы (б) после микроинъекции  $10^{-7}$  М раствора L-глутамата в ПТО у крыс

Результаты, полученные в настоящей работе с применением электрической и химической стимуляции ПТО у крыс, свидетельствуют об участии ПТО в регуляции дыхательной ритмики у млекопитающих живот-

ных. Это в известной мере соответствует представлениям о ПТРГ как вероятном генераторе ритма дыхания [7], основанным на результатах изучения ПТО у низших позвоночных, в т.ч. на данных о прекращении дыхания

после механического и химического разрушения указанной области у миноги [13].

Участие ПТО в респираторном контроле у крыс опосредуется глутаматергическими механизмами, активация которых снижает частоту инспираторных разрядов диафрагмы, а также уменьшает ЧД за счет значительной пролонгации экспираторной фазы. Существенное удлинение выдоха в ответ на введение L-глутамата в ПТО, на наш взгляд, может обеспечиваться двумя путями. Во-первых, при активации глутаматных рецепторов могут усиливаться залповые разряды премоторных экспираторных нейронов. Во-вторых, может происходить глутаматергическая активация тормозных нейромедиаторных механизмов, модулирующих разряды дыхательных нейронов, участвующих в респираторном ритмогенезе. В частности, у крыс это могут быть гистохимически и электрофизиологически идентифицированные фазовопереходные (I-E1, I-E2) и инспираторные нейроны, локализованные в пределах ПТРГ, взаимодействующие с дендритами нейронов пневмотаксического комплекса и направляющие свои аксоны в вендролатеральную часть моста [8]. Кроме того, в ПТРГ присутствуют нейроны, посылающие контралатеральные проекции в симметричную ПТРГ, а также премоторные интернейроны, образующие билатеральные связи со стволовыми респираторными мотонейронами [14]. В свою очередь нейроны понтомедуллярных районов мозгового ствола получают возбуждающие входы из каудальной вентральной респираторной группы [15]. Эти межнейронные связи позволяют говорить об участии ПТО как в генерации дыхательного ритма, так и в формировании паттерна дыхания.

В плане объяснения тормозного характера респираторных реакций на активацию глутаматных рецепторов ПТО у крыс представляют интерес исследования *in vitro* на мозге миноги, в которых установлено, что респираторные мотонейроны, направляющие аксоны в ПТРГ, обладают иммунореактивностью к глутамату и окружены глицинергическими клетками и ГАМК-иммунореактивными структурами. Блокада ГАМК<sub>A</sub> и глициновых рецепторов в моторных ядрах продолговато-

го мозга увеличивает ЧД [7]. Однако исследователи полагают, что не ГАМК и не глицин, а только эндогенно высвобождаемые возбуждающие аминокислоты играют существенную роль в респираторном ритмогенезе [16]. В то же время ГАМК- и глицинергические входы к респираторным мотонейронам, например в пределах вагального комплекса, опосредуют изменения ЧД через модуляцию восходящих возбуждающих проекций к ПТРГ [17]. То есть восходящие глутаматергические пути к ПТРГ подвергаются мощным тормозным влияниям, а их растормаживание является одним из важнейших механизмов регуляции ЧД [7]. С учетом этих данных можно объяснить угнетение дыхания, наблюдаемое нами при микроинъекциях L-глутамата в ПТО крыс, как результат возбуждения имеющихся здесь ГАМКергических терминалей, выхода из них ГАМК и активации ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Наличие последних в ПТО у грызунов подтверждено изменениями ларингеальных респираторных рефлексов и ЧД при микроинъекциях мусцимола в область ПТО у морских свинок [18].

Особенностью респираторных эффектов активации ПТО глутаматом оказалась их значительная продолжительность во времени, что, возможно, связано с метаболитной природой рецепторов и внесинаптическими влияниями экзогенного медиатора. В ряде работ установлено, что действие глутамата, как и ГАМК, не ограничивается только локальным постсинаптическим участком. Эти нейроактивные аминокислоты способны высвободиться во внесинаптическое пространство за счет спилловера, т.е. растекания из синаптической щели [19]. Допустимо считать, что микроинъекции глутамата в ПТО приводят к широкому распространению данного медиатора по доступному пространству и активации определенных классов рецепторов, что способствует выделению эндогенной ГАМК. Имеются данные о том, что повышение содержания внеклеточной ГАМК может быть вызвано активацией каинатных рецепторов глутамата [20]. Высвобождающаяся ГАМК, в свою очередь, оказывает ингибирующее влияние на ритмогенерирующие и паттерноформирующие нейроны, что ведет к



снижению ЧД и легочной вентиляции у животных.

**Заключение.** Таким образом, ПТО у млекопитающих животных можно рассматривать как респираторно активную часть моста, участвующую в регуляции ритма и

паттерна дыхания. Участие ПТО в респираторном контроле опосредуется глутаматергическими связями, которые у крыс преимущественно включены в механизмы, регулирующие длительность экспираторной фазы и, следовательно, частоту дыхания.

### Литература

1. *Bianchi A.L., Denavit-Saubie M., Champagnat J.* Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol. Rev.* 1995; 75 (1): 1–45.
2. *Сафонов В.А.* Регуляция внешнего дыхания. Вестник СурГУ. Медицина. 2009; 1 (2): 13–22.
3. *Feldman J.L., Del Negro C.A.* Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 232–242.
4. *Huckstepp R.T.R., Cardoza K.P., Henderson L.E., Feldman J.L.* Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats. *J. Neurosci.* 2015; 35 (3): 1052–1067.
5. *Moraes D.J.A., Dias M.B., Cavalcanti-Kwiatkoski R., Machado B.H., Zoccal D.B.* Contribution of the retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory region to the expiratory-sympathetic coupling in response to peripheral chemoreflex in rats. *J. Neurophysiol.* 2012; 108: 882–890.
6. *Cinelli E., Robertson B., Mutolo D., Grillner S., Pantaleo T., Bongianni F.* Neuronal mechanisms of respiratory pattern generation are evolutionary conserved. *J. Neurosci.* 2013; 33 (21): 9104–9112.
7. *Cinelli E., Mutolo D., Contini M., Pantaleo T., Bongianni F.* Inhibitory control of ascending glutamatergic projections to the lamprey respiratory rhythm generator. *J. Neurosci.* 2016; 36: 126–140.
8. *Song G., Yu Y., Poon C.-S.* Cytoarchitecture of pneumotaxic integration of respiratory and nonrespiratory information in the rat. *J. Neurosci.* 2006; 26 (1): 300–310.
9. *Guyenet P.G., Bayliss D.A., Stornetta R.L., Ludwig M.-G., Kumar N.N., Shi Y., Burke P.G.R., Kanbar R., Basting T.M., Holloway B.B., Wenker I.C.* Proton detection and breathing regulation by the retrotrapezoid nucleus. *J. Physiol.* 2016; 594 (6): 1529–1551.
10. *Alheid G.F., McCrimmon D.R.* The chemical neuroanatomy of breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164: 3–11.
11. *Villar-Cervino V., Barreiro-Iglesias A., Fernandez-Lopez B., Mazan S., Rodicio M.C., Anadon R.* Glutamatergic neuronal populations in the brainstem of the sea lamprey, *Petromyzon marinus*: an in situ hybridization and immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521: 522–557.
12. *Paxinos G., Watson C.* The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. New York: Elsevier/Academic Press; 2007. 456.
13. *Mutolo D., Bongianni F., Cinelli E., Pantaleo T.* Role of neurokinin receptors and ionic mechanisms within the respiratory network of the lamprey. *Neuroscience.* 2010; 169: 1136–1149.
14. *Garipey J.-F., Missaghi K., Chartre S., Robert M., Auclair F., Dubuc R.* Bilateral connectivity in the brainstem respiratory networks of lampreys. *J. Comp. Neurol.* 2012; 520: 1442–1456.
15. *Jones S.E., Saad M., Lewis D.I., Subramanian H.H., Dutschmann M.* The nucleus retroambiguus as possible site for inspiratory rhythm generation caudal to obex. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 180: 305–310.
16. *Bongianni F., Mutolo D., Cinelli E., Pantaleo T.* Neural mechanisms underlying respiratory rhythm generation in the lamprey. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016; 224: 17–26.
17. *Cinelli E., Mutolo D., Robertson B., Grillner S., Contini M., Pantaleo T., Bongianni F.* Gabaergic and glycinergic inputs modulate rhythmogenic mechanisms in the lamprey respiratory network. *J. Physiol.* 2014; 592: 1823–1838.
18. *Driessen A.K., Farrell M.J., Mazzone S.B., McGovern A.E.* The role of the paratrigeminal nucleus in vagal afferent evoked respiratory reflexes: A neuroanatomical and functional study in guinea pigs. *Front. Physiol.* 2015; 6: 378–391. URL: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4685097/> (дата обращения: 15.02.2017). DOI: 10.3389/fphys.2015.00378.
19. *Семьянов А.В.* Диффузная внесинаптическая нейротрансдукция посредством глутамата и ГАМК. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2004; 54 (1): 68–84.
20. *Cossart R., Esclapez M., Hirsch J.C., Bernard C., Ben-Ari Y.* GluR5 kainate receptor activation in interneurons increases tonic inhibition of pyramidal cells. *Nat. Neurosci.* 1998; 1 (6): 470–478.

## RESPIRATORY EFFECTS OF THE PARATRIGEMINAL AREA ACTIVATION IN RATS

O.A. Vedyasova, T.E. Kovaleva

Samara National Research University named after academician S.P. Korolev (Samara University),  
Samara, Russia

e-mail: olgavedyasova@ramber.ru

*A very important aspect of breathing control problem in mammals is studying mechanisms, which mediate respiratory activity of the paratrigeminal area (PA) of the pons.*

*Objective. The purpose of the study is to analyze the changes in external respiration and diaphragm reactions to electrical stimulation and L-glutamate activation into PA in rats.*

*Materials and Methods. Acute experiments were performed on rats anesthetized with urethane (n=15). PA was irritated with a pulse current by means of unipolar steel needle-shaped microelectrode. L-glutamate solution ( $10^{-7}$  M, 0.2  $\mu$ l) was injected into PA through a glass micro-cannula (microsyringe MSh-1). External respiration was registered by means of spirography; diaphragm response was estimated using electromyogram (EMG).*

*Results. PA activation by electrical stimulation and L-glutamate microinjection caused similar effects in the form of pulmonary ventilation reduction and respiratory rate reduction due to prolongation of the expiratory phase. Changes in the breathing pattern corresponded to increased intervals between the inspiratory volleys on the EMG of the diaphragm.*

*Conclusion. The data obtained indicate that PA plays an important part in the rhythm and breathing pattern regulation of mammals. PA involvement in respiratory control is mediated by glutamatergic bonds. In rats, such bonds are included in the mechanisms regulating the duration of the exhalation and, thus, respiratory rate.*

**Keywords:** paratrigeminal area, L-glutamate, pattern of external breathing, electromyogram of a diaphragm.

### References

1. Bianchi A.L., Denavit-Saubie M., Champagnat J. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol. Rev.* 1995; 75 (1): 1–45.
2. Safonov V.A. Regulyatsiya vneshnego dykhaniya [Regulation of external breathing]. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2009; 1 (2): 13–22 (in Russian).
3. Feldman J.L., Del Negro C.A. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 232–242.
4. Huckstepp R.T.R., Cardoza K.P., Henderson L.E., Feldman J.L. Role of parafacial nuclei in control of breathing in adult rats. *J. Neurosci.* 2015; 35 (3): 1052–1067.
5. Moraes D.J.A., Dias M.B., Cavalcanti-Kwiatkoski R., Machado B.H., Zoccal D.B. Contribution of the retrotrapezoid nucleus/parafacial respiratory region to the expiratory-sympathetic coupling in response to peripheral chemoreflex in rats. *J. Neurophysiol.* 2012; 108: 882–890.
6. Cinelli E., Robertson B., Mutolo D., Grillner S., Pantaleo T., Bongianni F. Neuronal mechanisms of respiratory pattern generation are evolutionary conserved. *J. Neurosci.* 2013; 33 (21): 9104–9112.
7. Cinelli E., Mutolo D., Contini M., Pantaleo T., Bongianni F. Inhibitory control of ascending glutamatergic projections to the lamprey respiratory rhythm generator. *J. Neurosci.* 2016; 36 (3): 126–140.
8. Song G., Yu Y., Poon C.-S. Cytoarchitecture of pneumotaxic integration of respiratory and nonrespiratory information in the rat. *J. Neurosci.* 2006; 26 (1): 300–310.
9. Guyenet P.G., Bayliss D.A., Stornetta R.L., Ludwig M.-G., Kumar N.N., Shi Y., Burke P.G.R., Kanbar R., Basting T.M., Holloway B.B., Wenker I.C. Proton detection and breathing regulation by the retrotrapezoid nucleus. *J. Physiol.* 2016; 594 (6): 1529–1551.
10. Alheid G.F., McCrimmon D.R. The chemical neuroanatomy of breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 164: 3–11.

11. Villar-Cervino V., Barreiro-Iglesias A., Fernandez-Lopez B., Mazan S., Rodicio M.C., Anadon R. Glutamatergic neuronal populations in the brainstem of the sea lamprey, *Petromyzon marinus*: an in situ hybridization and immunocytochemical study. *J. Comp. Neurol.* 2013; 521: 522–557.
12. Paxinos G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th ed. New York: Elsevier/Academic Press; 2007. 456.
13. Mutolo D., Bongianni F., Cinelli E., Pantaleo T. Role of neurokinin receptors and ionic mechanisms within the respiratory network of the lamprey. *Neuroscience*. 2010; 169: 1136–1149.
14. Garipey J.-F., Missaghi K., Chartre S., Robert M., Auclair F., Dubuc R. Bilateral connectivity in the brainstem respiratory networks of lampreys. *J. Comp. Neurol.* 2012; 520: 1442–1456.
15. Jones S.E., Saad M., Lewis D.I., Subramanian H.H., Dutschmann M. The nucleus retroambiguus as possible site for inspiratory rhythm generation caudal to obex. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 180: 305–310.
16. Bongianni F., Mutolo D., Cinelli E., Pantaleo T. Neural mechanisms underlying respiratory rhythm generation in the lamprey. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2016; 224: 17–26.
17. Cinelli E., Mutolo D., Robertson B., Grillner S., Contini M., Pantaleo T., Bongianni F. Gabaergic and glycinergic inputs modulate rhythmogenic mechanisms in the lamprey respiratory network. *J. Physiol.* 2014; 592: 1823–1838.
18. Driessen A.K., Farrell M.J., Mazzone S.B., McGovern A.E. The role of the paratrigeminal nucleus in vagal afferent evoked respiratory reflexes: A neuroanatomical and functional study in guinea pigs. *Front. Physiol.* 2015; 6: 378–391. Available at: <http://pubmedcentralcanada.ca/pmcc/articles/PMC4685097/> (accessed: 15.02.2017). DOI: 10.3389/fphys.2015.00378.
19. Sem'yanov A.V. Diffuznaya vnesinapticheskaya neyroperedacha posredstvom glutamata i GAMK [Diffuse extra-synaptic neurotransmission by glutamate and GABA]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2004; 54 (1): 68–84 (in Russian).
20. Cossart R., Esclapez M., Hirsch J.C., Bernard C., Ben-Ari Y. GluR5 kainate receptor activation in interneurons increases tonic inhibition of pyramidal cells. *Nat. Neurosci.* 1998; 1 (6): 470–478.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Абакумова Татьяна Владимировна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: taty-abakumova@yandex.ru.

**Аббазова Лилия Вагисовна** – старший инспектор факультета физической культуры и реабилитации; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: liliya-abbazova@yandex.ru.

**Абдуллаева Гульбан Махаметжановна** – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог высшей категории, доцент кафедры педиатрии и неонатологии; ИПО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»; e-mail: dm.gulban@mail.ru.

**Абубекерова Эльвира Мурзабековна** – аспирант кафедры госпитальной терапии; БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; e-mail: abubekeroval@mail.ru.

**Ананьев Сергей Сергеевич** – магистр факультета физической культуры и реабилитации; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: elena-klyuchnikova-1981@yandex.ru.

**Балыкин Михаил Васильевич** – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой адаптивной физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: balmv@mail.ru.

**Барванян Георгий Михайлович** – кандидат медицинских наук, доцент, зав. хирургическим отделением; ГБУЗ РК «Коми республиканская больница»; e-mail: bgmee07@yandex.ru.

**Бартош Ирина Сергеевна** – аспирант кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии; Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: i.s.bartosh@mail.ru.

**Бартош Леонид Фёдорович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии; Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: rodino091@rambler.ru.

**Батырханов Шайхслам Килибаевич** – доктор медицинских наук, профессор, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии; ИПО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»; e-mail: shayhslam@mail.ru.

**Бгатова Наталия Петровна** – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований; Филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; e-mail: pesin49@yandex.com.

**Бородин Юрий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН; Филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; e-mail: pesin49@yandex.com.

**Васильчев Андрей Вячеславович** – врач-невропатолог, зав. отделением неврологии; ГУЗ «Центральная городская клиническая больница» г. Ульяновска; e-mail: cgkb73@mail.ru.

**Ведясова Ольга Александровна** – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. ак. С.П. Королева»; e-mail: olgavedyasova@rambler.ru.

**Власов Алексей Петрович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Волошина Ирина Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и трансфузиологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: is\_voloshina@mail.ru.

**Граудина Виктория Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии; БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; e-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru.

**Гуменюк Леся Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии; Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: lesya\_gumenyuk@mail.ru.

**Егорова Марина Владимировна** – аспирант кафедры биологии, географии и методик обучения; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева»; e-mail: egorowa.marina@mail.ru.

**Захаров Александр Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: zakharov1977@mail.ru.

**Захарова Людмила Игоревна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: kdbsamgmu@yandex.ru.

**Зубкова Татьяна Александровна** – аспирант кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии; Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: tatjana\_91@inbox.ru.

**Иглина Марина Александровна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: marinaigliana@mail.ru.

**Ключникова Елена Анатольевна** – старший преподаватель кафедры теории и методики физической культуры и спорта; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: elena-klyuchnikova-1981@yandex.ru.

**Кобелев Константин Станиславович** – аспирант кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач травматолог-ортопед высшей категории; ГУЗ Центральная городская клиническая больница; e-mail: kskobelev78@mail.ru.

**Ковалева Татьяна Евгеньевна** – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. ак. С.П. Королева»; e-mail: kovalova.t.e@gmail.com.

**Кольцова Надежда Серафимовна** – кандидат медицинских наук, доцент, зав. учебной частью кафедры детских болезней; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: nskolsova.2011@mail.ru.

**Корнилова Татьяна Юрьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smicorn@yandex.ru.

**Косова Анна Сергеевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; e-mail: rimmans2006@gmail.com.

**Кузовенкова Марина Юрьевна** – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valery\_serov@mail.ru.

**Куров Максим Владимирович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: samaranevr@mail.ru.

**Лоханникова Мария Александровна** – магистр факультета физической культуры и реабилитации; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mari.yatmanova@mail.ru.

**Мамкина Надежда Николаевна** – соискатель кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: ellanac78@mail.ru.

**Маринова Ольга Анатольевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mari5604@mail.ru.

**Медведев Анатолий Александрович** – зав. хирургическим отделением; ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

**Мельников Константин Николаевич** – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: konstanmelni@yandex.ru.

**Мидленко Владимир Ильич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии; директор Института медицины, экологии и физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mf@ulsu.ru.

**Павлов Денис Анатольевич** – аспирант кафедры адаптивной физической культуры; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: balmv@mail.ru.

**Палюшкевич Алевтина Сергеевна** – преподаватель кафедры госпитальной терапии; БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; e-mail: m\_a\_porova@mail.ru.

**Панина Елена Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, общей врачебной практики, эндокринологии и гастроэнтерологии; Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; e-mail: panina.es@mail.ru.

**Першина Татьяна Анатольевна** – ассистент кафедры патофизиологии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: kf23@kirogma.ru.

**Песин Яков Матвеевич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общемедицинских знаний; ГОУ ВПО «Киргизско-Российский Славянский университет»; e-mail: pesin49@yandex.com.

**Печкуров Дмитрий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой детских болезней; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: dmprechkurov@yandex.ru.

**Повереннова Ирина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: ipover555@mail.ru .

**Полозова Элла Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: ellanac78@mail.ru.

**Попова Марина Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; e-mail: m\_a\_porova@mail.ru.

**Савина Ирина Евгеньевна** – врач-терапевт, зав. терапевтическим отделением; ГУЗ «Центральная городская клиническая больница» г. Ульяновска; e-mail: cgkb73@mail.ru.

**Сарчук Елена Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены общей с экологией; Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; e-mail: sarchuk@rambler.ru.

**Семенова Надежда Леонтьевна** – врач – акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отделением; ГУЗ «Центральная городская клиническая больница» г. Ульяновска; e-mail: cgkb73@mail.ru.

**Серов Валерий Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valery\_serov@mail.ru.

**Серова Диана Валерьевна** – аспирант кафедры терапии и профессиональных болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: valery\_serov@mail.ru.

**Спицин Анатолий Павлович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: kf23@kirogma.ru.

**Степанова Римма Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева»; e-mail: rimmans2006@gmail.com.

**Таджиева Волида Дадождонова** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: volida@inbox.ru.

**Тонеев Евгений Александрович** – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач-хирург; ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

**Трубникова Лариса Игнатьевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: trubnikova\_li@yandex.ru.

**Чарышкин Алексей Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

**Шубина Ольга Сергеевна** – доктор биологических наук, профессор кафедры биологии, географии и методик обучения; ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева»; e-mail: o.shubina@mail.ru.



## ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы в области медицины по следующим направлениям: терапия, хирургия, акушерство и гинекология, онкология и лучевая диагностика, иммунология и эндокринология, педиатрия, фармакология и фармация, неврология, психиатрия и медицинская психология, спортивная медицина и ЛФК, общественное здоровье и здравоохранение. Публикуются материалы в области биологии и экологии по направлениям: морфология, физиология, микробиология, биохимия, зоология, ботаника, биоразнообразие и охрана природы, междисциплинарные исследования в области медицины, биологии и экологии. Публикуются материалы по вопросам профилактики и коррекции здоровья, реабилитации больных и инвалидов, проблемам спорта высших достижений и адаптации к мышечной деятельности.

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

## ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:  
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,  
Ульяновский государственный университет,  
Институт медицины, экологии и физической культуры,  
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8(8422) 27-24-51 (добавочный – 1);  
e-mail: ulsubook@yandex.ru