

ISSN 2227-1848



УЛЬЯНОВСКИЙ  
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ



№ 1  
2018



### 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 12.03.2018.  
Дата выхода в свет 12.03.2018.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 18,9. Тираж 500 экз.  
Заказ № 14 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 1**  
**2018**

**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. Танащян (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, 2018

\* 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 12.03.2018.  
Date of the press 12.03.2018.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 18,9.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 14 /

# ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 1**

**2018**

**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. Belozherov (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> .....	<b>8</b>
<b>Степанова Р.Н.</b> БЕРЕМЕННОСТЬ И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА .....	8
<b>Ордянец И.М., Буренкова И.А., Савичева А.М.</b> СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	21
<b>Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А.</b> ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	25
<b>Машина М.В., Нестеров А.С.</b> ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ И СЕЗОННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....	31
<b>Артеменков А.А.</b> СКРИНИНГ СЕРДЦА И КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА .....	41
<b>Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г.</b> ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ МЕТОДОМ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРИТОМ .....	49
<b>Сахипова А.Г., Повереннова И.Е., Захаров А.В.</b> РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРОТИДНУЮ ЭНДАРТЕКТОМИЮ .....	56
<b>Романов М.Д., Киреева Е.М.</b> НЕЙРОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ СРЕДОСТЕНИЯ - РЕДКАЯ ПАТОЛОГИЯ В ХИРУРГИИ.....	64
<b>Торосян М.Х., Родионов В.В., Веряскина Ю.А., Кометова В.В., Шарафутдинов М.Г.</b> ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРНК В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	71
<b>Чигирева И.Б., Панченко С.В., Шарафутдинов М.Г., Тонеева М.А.</b> ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	80
<b>Кондюрова Е.В., Власов А.П., Дерябина Е.В., Адамчик Р.А., Акимов В.В., Полозова Э.И., Ташина Е.А.</b> МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ.....	86

<b>МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ.....</b>	<b>94</b>
<b>Андреев В.П., Андриянов А.И., Плахотская Ж.В.</b> К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПИТАНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПИЩЕВЫМИ РЕСУРСАМИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	94
<b>Хитрова А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И., Иштутинов Р.В., Бахтогаримов И.Р.</b> ИНТЕНСИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНК РИЗОБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ <i>PSEUDOMONAS PSEUDOALCALIGENES</i> .....	104
<b>Антонеева И.И., Насырова Е.Ю., Шабанов П.Д., Генинг Т.П., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Генинг С.О.</b> ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ ПО СХЕМЕ САР МЕТОДОМ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.....	110
<b>Кащенко С.А., Захаров А.А.</b> МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ЦИКЛОФОСФАМИД- ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ .....	119
<b>Слободенюк Т.Ф.</b> ОЦЕНКА АНТИАМНЕСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В УСЛОВИЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ .....	127
<b>ФИЗИОЛОГИЯ.....</b>	<b>136</b>
<b>Чернышева Ф.А., Киамова Н.И., Исламова Н.М.</b> АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦЕНТИЛЬНОГО МЕТОДА.....	136
<b>Ткачева М.А., Инюшкина Е.М., Карян С.Д., Инюшкин А.Н.</b> РОЛЬ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ЦИРКАДИАНЫХ ЧАСОВ СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА .....	145
<b>СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....</b>	<b>159</b>

# CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE .....</b>	<b>8</b>
<b>Stepanova R.N.</b> PREGNANCY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS .....	8
<b>Ordiyants I.M., Burenkova I.A., Savicheva A.M.</b> SOCIAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH INSULIN-DEPENDENT DI- ABETES MELLITUS ACCORDING TO THE NATURE OF DISEASE .....	21
<b>Vorob'ev R.I., Sharlaeva E.A.</b> RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATION DEVELOPMENT .....	25
<b>Mashina M.V., Nesterov A.S.</b> PECULIARITIES OF DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH PSORIASIS ACCORDING TO CLINICAL FORM AND SEASONAL PREVALENCE .....	31
<b>Artemenkov A.A.</b> HEART SCREENING AND CORRECTION OF NEUROCIRCULATORY DYSTONIA ACCORDING TO HYPERTONIC TYPE IN YOUNG ADULTS .....	41
<b>Prikhod'ko M.N., Andreev K.V., Simonova Zh.G.</b> CORONARY ARTERY DAMAGE ESTIMATION BY MEANS OF CORONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA ASSOCIATED WITH CHRONIC GASTRITIS .....	49
<b>Sakhipova A.G., Poverennova I.E., Zakharov A.V.</b> EFFECTS OF POST-STROKE REHABILITATION IN PATIENTS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY .....	56
<b>Romanov M.D., Kireeva E.M.</b> NEUROGENIC TUMOR OF THE MEDIASTINUM PROLIFERATING INTO RETROPERITONEUM .....	64
<b>Torosyan M.Kh., Rodionov V.V., Veryaskina Yu.A., Kometova V.V., Sharafutdinov M.G.</b> CHANGES OF MICRORNA IN FORECAST OF BREAST CANCER RECURRENCE .....	71
<b>Chigireva I.B., Panchenko S.V., Sharafutdinov M.G., Toneeva M.A.</b> APPLICATION OF NON-INVASIVE METHODS FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS .....	80
<b>Kondyurova E.V., Vlasov A.P., Deryabina E.V., Adamchik R.A., Akimov V.V., Polozova E.I., Tashina E.A.</b> METABOLIC EFFECTS OF COMBINED THERAPY FOR CHRONIC PERIODONTITIS .....	86

<b>MEDICAL BIOLOGICAL SCIENCES .....</b>	<b>94</b>
<b>Andreev V.P., Andriyanov A.I., Plakhotskaya Zh.V.</b> SAFETY OF MILITARY MEN NUTRITION WITH FOOD RESOURCES OF THE ARCTIC ZONE (RUSSIAN FEDERATION) .....	94
<b>Khitrova A.S., Potaturkina-Nesterova N.I., Ishutinov R.V., Bakhtogarimov I.R.</b> INTENSITY OF BIOFILM FORMATION BY RHIZOBACTERIAL STRAINS PSEUDOMONAS PSEUDOALCALIGENES .....	104
<b>Antoneeva I.I., Nasyrova E.Yu., Shabanov P.D., Gening T.P., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Gening S.O.</b> EFFECTS OF POLYCHEMOTHERAPY AND AUTOHEMOCHEMOTHERAPY (COMBINED CYTOSTATIC DRUG THERAPY ACCORDING TO CAP REGIMEN) ON FREE RADICAL OXIDATION IN BLOOD PLASMA OF RATS WITH EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER.....	110
<b>Kashchenko S.A., Zakharov A.A.</b> MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF IMMATURE ANIMALS' SEMINAL VESICLES AFTER CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED IMMUNOSUPPRESSION.....	119
<b>Slobodenyuk T.F.</b> EVALUATION OF ANTIAMINETIC ACTION OF NOOTROPES IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY UNDER NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING .....	127
<b>PHYSIOLOG .....</b>	<b>136</b>
<b>Chernysheva F.A., Kiamova N.I., Islamova N.M.</b> ANALYSIS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF NEWBORNS USING THE CENTILE METHOD .....	136
<b>Tkacheva M.A., Inyushkina E.M., Karyan S.D., Inyushkin A.N.</b> ROLE OF ARGININE-VAZOPRESSIN IN REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHM NEURONS OF SUPRACHIASMATIC HYPOTHALAMUS NUCLEUS.....	145
<b>INFORMATION ABOUT THE AUTHORS .....</b>	<b>159</b>

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.2:616-097:618.3-06

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11354

## БЕРЕМЕННОСТЬ И СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Р.Н. Степанова

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

e-mail: rimmans2006@gmail.com

*Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, поражающее многие органы и системы человека. При СКВ образуется большое количество антител к антигенам собственных клеток, вследствие чего развивается иммунокомплексный воспалительный процесс, поражающий сердце, кожу, почки, легкие, суставы, нервную систему. При СКВ утрачивается фундаментальное свойство иммунной системы – толерантность к аутоантигенам, в результате продуцируются антитела, атакующие нормальные ткани собственного организма, что сопровождается развитием аутоиммунных заболеваний. У больных СКВ появляются такие клинические манифестации, как множественный тромбоз, в т.ч. ТЭЛА, заболевания ЦНС, livedo reticularis, лабильная гипертензия, привычный выкидыш. СКВ поражает людей всех рас, мужчин и женщин, однако у последних она доминирует и особенно часто развивается у женщин репродуктивного возраста. Распространенность СКВ среди женщин репродуктивного возраста – 1:500. Почти 90 % больных волчанкой – женщины. Причины развития СКВ неизвестны. В настоящее время общепризнано, что такие осложнения гестации, как привычный аборт, преэклампсия и эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, ДВС- и HELLP-синдромы, тромбозы, задержка внутриутробного роста плода, мертворождаемость, ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями у матери. Механизм, которым СКВотягощает течение беременности и ухудшает ее исходы для матери, плода, новорожденного, остается нерасшифрованным. Возможно, к этому причастны сосудистые поражения плаценты, имеющие природу, сходную с волчаночными поражениями сосудов при СКВ. Репродуктивные потери у пораженных СКВ матерей, особенно при клинически активной волчанке, могут достигать 45 %. В статье анализируется литература, касающаяся проблем взаимовлияния СКВ и беременности, клинического течения волчанки у беременной женщины, материнского и перинатального исхода гестации, частоты развития неонатального лопуса.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, осложнения беременности, исходы беременности, неонатальный лопус.

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, поражающее в теле человека многие органы и системы. Если в здоровом организме иммунная система человека продуцирует антитела, которые должны атаковать чужеродные антигены, попавшие в организм, то при СКВ образуется большое количество антител к компонентам собственных клеток, как следствие, развивается иммунокомплексный воспалительный процесс, который ведет к поражению ряда систем и органов.

При СКВ поражаются сердце, кожа, почки, легкие, суставы, а также нервная система. Известно также, что основная «задача» им-

мунной системы – распознать «чужое», отличить его от «своего»; затем «свое» сохраняет, а «чужое» разрушается. Таким образом, толерантность к аутоантигенам, к «своему» – фундаментальное свойство иммунной системы, утрата толерантности ведет к развитию аутоиммунных заболеваний (АИЗ), т.е. для иммунной системы различие между «своим» и «чужим» неабсолютно, так как при АИЗ продуцируются антитела, атакующие нормальные ткани собственного организма [1].

Патогенез иммуномедицированных АИЗ по-прежнему остается не расшифрованным, однако доказано, что их развитие ассоцииру-

ется с образованием аутоантител против клеточного нуклеопротеида, антигенов клеточных мембран, к RoSS/A-антигену; антител против нативной и деспирализованной ДНК, антифосфолипидных аутоантител.

У больных СКВ появляются такие клинические манифестации, как множественный тромбоз, заболевания ЦНС, livedo reticularis, лабильная гипертензия, привычный выкидыш, преэклампсия. Подобные симптомы СКВ имеют многие больные, однако нередко их сыворотка не содержит антиядерные антитела, но в ней присутствуют в высоких титрах антифосфолипидные аутоантитела.

Причины СКВ неизвестны. Считается, риск развития заболевания возрастает под влиянием комплекса генетических факторов и факторов окружающей среды. D. Ном и соавт. генотипировали более 500 тыс. нуклеотидов ДНК от 1311 больных СКВ и от 1783 здоровых европеоидов и показали наличие двух новых генетических локусов при СКВ [2]. Установлено, что о генетической предрасположенности к СКВ свидетельствует значительная частота выявления HLA-B8, HLA-DR3 и HLA-DR2 у больных СКВ по сравнению с интактными лицами. У больных СКВ также обнаружен полиморфизм гена IL-10, что коррелирует с увеличением при СКВ продукции IL-10 [3, 4].

У генетически предрасположенных к СКВ индивидуумов такие факторы окружающей среды, как химические, вирусы, бактерии, способны изменить в норме не распознаваемые собственные детерминанты и индуцировать иммунный ответ. Экспозиция с чужеродными антигенами, имеющими структурное сходство с собственными белками по аминокислотной последовательности, также способна вызвать aberrантный иммунный ответ. Так, некоторые эпитопы  $\beta$ -гемолитического стрептококка реагируют с антигенами миокина миокарда и индуцируют аутоиммунную миокардиопатию. Поликлональную активацию В-лимфоцитов способна индуцировать интестинальная микрофлора. Обнаружена также тесная связь между реактивацией Herpes zoster и дебютом волчанки [5].

СКВ поражает людей всех рас, мужчин и женщин, однако у последних она доминирует

и особенно часто поражает женщин репродуктивного возраста. Почти 90 % больных волчанкой – женщины. Распространенность СКВ среди женщин репродуктивного возраста составляет 1:500 [6].

Женщины заболевают СКВ во вторую, третью и, реже, четвертую декаду жизни, что создает потенциальную угрозу для беременности. Оценка роли репродуктивного возраста в заболеваемости волчанкой показала, что риск заболеть СКВ до 34 лет в 3,6 раза выше, чем в старшем возрасте; женщины расовых меньшинств в 4,8 раза чаще поражаются волчанкой, чем белые женщины [7].

В настоящее время общепризнано, что такие осложнения гестации, как привычный несостоявшийся аборт/роды, преэклампсия и эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, ДВС- и HELLP-синдромы, тромбозы, в т.ч. ТЭЛА, задержка внутриутробного роста (ЗВР), мертворождаемость, ассоциируются с аутоиммунными нарушениями у матери. Репродуктивные потери у пораженных СКВ матерей, особенно при клинически активной волчанке, могут достигать 45 % [8]. Вместе с тем в последние десятилетия исходы беременности у женщин с СКВ улучшились: потеря плода снизилась с 40 % в 1960–1965 гг. до 17 % в 2000–2003 гг. Тем не менее беременность у женщин с волчанкой может протекать со значительными осложнениями. В исследовании, проведенном в США, из 16,7 млн беременностей у пациенток с волчанкой материнская смертность была в 20 раз выше, чем в группе здоровых, относительный риск кесарева сечения составил 1,7; 2,4 – для преждевременных родов и 3,0 – для переноса эмбрионов (ПЭ) [9].

Механизм, которым СКВ отягощает течение беременности и ухудшает ее исходы для матери, плода, новорожденного, остается не расшифрованным. По-видимому, к этому причастны сосудистые поражения плаценты, имеющие природу, сходную с волчаночными поражениями сосудов при СКВ [10–12].

В литературе, посвященной данному вопросу, не уточняются виды поражения плаценты. Сообщают о преобладании децидуальной васкулопатии, обнаружены депозиты иммуноглобулинов и компонентов компле-

мента в базальной мембране трофобласта. Особый интерес представляет обнаружение уменьшенной в размерах плаценты. Это неспецифическое изменение плаценты может быть формой поражения трофобласта иммунологическим, васкулярным и другими, пока не идентифицированными, механизмами. Маленькая плацента может сыграть роль предиктора плохого фетального исхода, с одной стороны, и способствовать выявлению пациенток с клинически невыраженной СКВ – с другой.

Электронномикроскопическим исследованием плаценты при СКВ обнаружено истончение базальной мембраны трофобласта [13].

Между тем у страдающих от СКВ пациентов, как отмечалось выше, выявляется группа аутоантител, которые реагируют как с цельным ядром соматической клетки, так и с отдельными его компонентами. Эти аутоантитела обозначают терминами «антинуклеарный фактор», «антиядерные» или «антинуклеарные аутоантитела» (АНА). Патогенез СКВ обязательно включает появление в сыворотке крови АНА. После исследования 5 плацент от пациенток с СКВ обнаружены АНА-депозиты в межворсинковом пространстве, на трофобласте и амнионе; депозиты имели комплемент-3-фиксирующую активность. Все женщины оказались АНА-позитивными, у одной выявлены также анти-Ro(SS/A)-антитела. Один новорожденный с дефектом межпредсердной перегородки был АНА-негативен. Еще один новорожденный оказался АНА- и анти-Ro(SS/A)-позитивным, позже у него развился неонатальный люпус [14].

Отечественные исследователи, изучая 10 плацент больных СКВ, обнаружили крупноочаговые кровоизлияния по периферии плаценты, существенные изменения ворсин и их капилляров, ангиоматоз, инфламаторные изменения базальной и париетальной decidua и другие морфологические свидетельства хронической плацентарной недостаточности, которая сопровождается, как достоверно установлено, значительной перинеонатальной заболеваемостью и смертностью. Таким образом, исследования подтверждают роль АНА в

образовании депозитов иммуноглобулинов в плаценте женщин, больных СКВ [15].

Некоторые исследователи считают, что выкидыш у больных волчанкой обусловлен трофобластактивными лимфоцитотоксическими антителами. Возможно, внутриутробной гибели плода способствует трансплацентарный пассаж материнского IgG, депозиты которого определяются в тканях абортусов [16]. Однако у некоторых страдающих привычной потерей беременности женщин клинические проявления СКВ отсутствуют, а АНА тем не менее обнаруживаются. Более того, АНА выявляются и у практически здоровых женщин. Показано, что 5–6 % здоровых индивидуумов имеют АНА в титре 1:40 и выше [17].

После тестирования сыворотки крови 43 здоровых беременных и 50 небеременных женщин на IgG, M, A изотипы аутоантител к 6 фосфолипидам, гистону, 4 субфракциям полинуклеотидов и волчаночного антикоагулянта (ВА) установили, что частота обнаружения аутоантител у беременных и небеременных достоверно не различалась [18]. Некоторые исследователи подобные случаи считают субклинической формой СКВ, которая может манифестировать через много лет [19, 20].

В настоящее время тестом при скрининговых исследованиях служит идентификация АНА. Однако позитивный результат неспецифичен для волчанки, так как АНА в низком титре обнаруживают у интактных беременных женщин, а также при других АИЗ. В результате 9-летнего наблюдения в Норвегии за когортой (346 чел.) больных АИЗ было выявлено, что у пациентов с СКВ, имеющих 4 и более критериев из классификации Американской ассоциации ревматологов (версия 1997 г.), АНА-тест оказался позитивным у 99 % пациентов [21].

До настоящего времени отсутствует консенсус относительно эффекта беременности на продукцию аутоантител, так как АНА выявляются у здоровых беременных и у небеременных женщин. После серии исследований, касающихся детекции АНА у клинически здоровых беременных и небеременных, показано, что патологические аутоантитела обнаруживаются у женщин без клинических

критериев СКВ, но страдающих различными нарушениями репродуктивной функции: привычным невынашиванием, мертворождением, неонатальной заболеваемостью и смертностью, бесплодием, эндометриозом, неудачами при *in vitro* фертилизации. Так, обследуя 120 беременных с угрожающим привычным выкидышем, не имеющих симптомов СКВ, исследователи установили 7,5 % частоту обнаружения АНА [22]. Другие исследователи сообщают о частоте выявления АНА у подобных пациенток от 1 до 53 % [23–27]. Таким образом, аутоантитела могут быть представлены в сыворотке крови пациенток, страдающих СКВ, а также у женщин без волчанки.

СКВ поражает преимущественно молодых женщин, тем не менее взаимовлияние волчанки и беременности до настоящего времени остается малоизученным. Некоторые исследователи считают, что беременность при СКВ не противопоказана; дети, рожденные больными женщинами в общем здоровы; лишь некоторые новорожденные имеют необычную аномалию сердца – врожденный поперечный блок. Это состояние в основном имеет благоприятный прогноз и возникает только в первом поколении. Одна треть матерей, родивших детей с сердечной блокадой, страдала СКВ, у 2/3 из них были обнаружены анти-Ro-антитела [28].

Люпус чрезвычайно изменчив в клинических проявлениях, течении и исходах. С самого начала заболевание может протекать доброкачественно, почти незаметно. СКВ способна скрываться месяцы и даже годы, а затем внезапно «расцвести». Ранний диагноз СКВ труден, так как клиническая картина мимикрирует под другие болезни, причем их перечень включает более 30 различных заболеваний, которые были диагностированы ранее, до уточненного диагноза СКВ.

Волчанку следует заподозрить у пациентов с лихорадкой неясного генеза, необъяснимыми анемией и потерей веса, с артралгией, миалгией, с непонятным недомоганием, легочной гипертензией. Поражения почек разной степени выраженности почти всегда наблюдаются при острой СКВ и могут проявиться до появления других симптомов.

50 % больных СКВ имеют клинику поражения эндокарда, миокарда, перикарда; типичны также полисерозиты с плевритом; нередко поражаются легкие. У 30 % больных в процесс вовлекается ЦНС. В ранние стадии заболевания могут появляться необъяснимые психозы, эпилептиформные припадки, тогда как при утяжелении СКВ у пациентки формируется ментальная дезориентация, конвульсии, она может даже погибнуть. Например, при СКВ, манифестировавшей как хорея, отмечается 20 % смертность больных. На аутопсии обнаруживают поражения церебральной коры в виде фибриноидного некроза и микроинфарктов [29, 30].

Некоторые исследователи считают, что выкидыш у больных волчанкой обусловлен трофобластактивными лимфоциттоксическими антителами. Действием этих антител вместе с волчаночными васкулярными поражениями плаценты также объясняют рождение детей с ЗВР [16].

Для постановки диагноза СКВ достаточно обнаружить у пациента 4 и более критериев из классификации Американской ревматологической ассоциации (версия 1997 г.) [31, 32].

В связи с тем что наиболее неблагоприятны материнские и перинатальные исходы при люпусных поражениях почек, некоторые исследователи рекомендуют для подтверждения люпус-нефрита и для дифференциальной диагностики с преэклампсией беременных выполнять ренальную пункцию [32–36].

В акушерской литературе до 1962 г. ссылки на СКВ вообще отсутствовали, пока L.V. Donaldson не сообщил о случаях волчанки у беременных женщин, о влиянии гестации на течение заболевания и не описал эффекты СКВ на беременность. Он показал, что СКВ претерпевает во время беременности симптомную ремиссию, однако болезнь возвращается вскоре после родов [37].

Другие авторы сообщают о незначительном числе случаев рецидива или обострения СКВ после родов: из 153 беременностей, протекавших на фоне СКВ, 19,6 % осложнились преэклампсией и 15,3 % – почечной патологией [36]. В последующем появилось множество сообщений о СКВ у беременных женщин. В них присутствовал большой раз-

брос мнений относительно влияния гестации на клиническое течение СКВ: одни авторы считали, что беременность специфически влияет на болезненный процесс и возможны как активация, так и ремиссия болезни; другие сообщали о пациентках, у которых во время беременности волчанка прогрессирует, но протекает так же, как и до зачатия; третьи подсчитали, что состояние 1/3 пациенток с СКВ улучшается, у 1/3 – не изменяется, у оставшейся трети пациенток оно ухудшается.

L.V. Donaldson и R.R. Alvarez нашли у большинства беременных стабильное течение СКВ или даже его смягчение, и только у 16 % пациенток с острой СКВ течение болезни активировалось; почти у такого же числа (14 %) больных хронически протекавшая СКВ во время беременности обострялась [37]. Степень активности СКВ во время гестации варьирует, и это невозможно предвидеть. При оценке активности СКВ было установлено, что у 18 % беременных течение заболевания обостряется, у такого же числа больных его симптомы смягчаются и у 36,5 % СКВ реактивируется, при этом у 25 % произошли преждевременные роды (в контроле – у 5 %), показатель мертворождения оказался высоким – 19,5 %.

Эффекты СКВ на материнские и перинатальные исходы и в настоящее время являются предметом дискуссий и противоречивых мнений. M.T. Houser с коллегами в 1980 г. описали течение и исходы 18 беременностей у 11 женщин; СКВ у них дебютировала в первое 20-летие жизни и представляла собой многосистемную красную волчанку; у 10 из них беременности предшествовала волчаночная нефропатия. У пациенток с симптомами активной СКВ и почечными включениями до зачатия все беременности, кроме двух, протекали гладко, лишь у одной из них две беременности осложнились умеренной преэклампсией. Уровень фетальной заболеваемости был низким, однако недоношенность составила 16,8 %, что почти в 2 раза выше показателя в генеральной популяции. Авторы исследования делают следующие выводы: хотя беременность при люпус-нефропатии имеет высокий риск завершиться неблагоприятно, все же плохие исходы гестации при

состоятельной функции почек и неактивной СКВ минимальны. Вместе с тем у беременных с клинической картиной почечного заболевания и активной СКВ риски преэклампсии, спонтанного выкидыша, недонашивания возрастают. Чрезвычайно высок риск почечной недостаточности при люпус-нефропатии, поэтому необходима серьезнейшая оценка допустимости вынашивания беременности [35].

У пациенток с симптомами почечного поражения и активной СКВ существенно повышается степень риска антенатальной гибели плода, даже если накануне гестации наблюдали ремиссию СКВ при персистирующих симптомах люпус-нефрита. При вовлечении почек в процесс антенатально погибают 70 % плодов из всех случаев перинатальной смертности [36].

Значительными оказались потери плода у пациенток с СКВ, дебютировавшей в период гестации или сразу после родов, – 45 %. По контрасту, фетальные потери составили 13,1 % из беременностей, закончившихся до клинического начала заболевания. При дебюте СКВ в виде люпус-нефрита антенатальная гибель плода констатирована в 12,9 % случаев. Следовательно, если зачатие произошло после дебюта заболевания, фетальный прогноз зависит от активности волчанки, а также от других факторов: нефротического синдрома, гипертензии, почечной несостоятельности. Регулярным исследованием мочи можно определить начало протеинурии и увеличение ее количества, а значительная персистирующая протеинурия считается патогномичным признаком нефротического синдрома, особенно если сопровождается высокими значениями сывороточного креатинина [37].

Таким образом, вовлечение в процесс почек – наиболее серьезное осложнение СКВ, именно при люпус-нефрите имеет место негативное воздействие болезни на беременность, мать и плод. Как показали исследования, у 73 больных СКВ с люпус-нефритом было 213 беременностей. Большинство пациенток страдали тяжелой формой нефрита, подтвержденного ренальной пункцией, в связи с чем 58 женщин получали высокие дозы кортикостероидов и иммуносупрессивные

средства. У них общий уровень потерь плода, включая ранний и поздний спонтанный аборт, антенатальную и раннюю неонатальную смерть, составил 13,2 %. Общее число живорожденных оказалось невысоким – 86,8 % [32, 33].

Влияние активности СКВ на акушерские исходы беременности изучали исследователи из Johns Hopkins University, Baltimore, USA. Ретроспективно были прослежены течение и исходы 267 беременностей у больных СКВ. Рождением живых детей завершились 229 (85,8 %) беременностей. Высокая активность СКВ отмечена при 57 (21 %) беременностях, из них 77 % закончились живорождением, тогда как при минимальной активности живыми родились 88 % детей. Срочными родами при высокоактивной волчанке завершились всего 15 (26 %) беременностей по сравнению с 127 (61 %) при неактивной волчанке ( $p < 0,001$ ). Высокая активность СКВ в I и II триместрах привела к трехкратному повышению потери плода, преимущественно в виде неразвивающейся беременности. Исследователи заключают, что обострение СКВ во время гестации приводит к повышению уровня недоношенности и снижению живорождения. Почти четверть беременностей у больных волчанкой закончились потерей плода. Авторы рекомендуют для оптимизации перинатальных исходов все беременности у больных волчанкой строго контролировать, беременная при этом должна получать адекватное лечение в любом триместре гестации [38].

В национальном отчете «Изучение осложнений беременности при СКВ» сравнили материнские осложнения при СКВ с таковыми у интактных беременных, рожениц и родильниц. Среди 16,7 млн женщин, обратившихся по поводу деторождения, 13 555 страдали СКВ. Среди последних материнская смертность оказалась чрезвычайно высокой – 325 на 100 тыс. живорождений и случалась она в 20 раз чаще, чем в СКВ-интактной популяции. У страдающих волчанкой пациенток оказались высокими риски тромбоза, пуперальных инфекционных заболеваний, тромбоцитопении; риск сепсиса и пневмонии был многократно выше, чем у СКВ-нега-

тивных женщин; в 8 раз чаще выявлялась тромбоцитопения, из-за которой в 3 раза возросла необходимость гемотрансфузий; уровень послеродового кровотечения при волчанке оказался на 20 % выше, чем в остальной популяции; риск тромбоэмболических осложнений был в 3–5 раз выше, инсульта – в 6,5 раза выше, чем у женщин, не пораженных волчанкой [39].

Каковы эффекты СКВ на плод и новорожденного? У страдающих от СКВ матерей рост и развитие плода замедляются, а уровни перинатальной заболеваемости и смертности существенно возрастают; прогноз ухудшается, если во время беременности течение волчанки обостряется, а также при значительной протеинурии, почечных поражениях, преэклампсии [40].

Причинами плохих фетальных исходов при волчанке у матери считают децидуальную васкулопатию с инфарктами плаценты и последующим снижением ее перфузии [13]. В свою очередь, формирующаяся плацентарная недостаточность влечет нарушения роста плода, повышает уровень перинатальной заболеваемости и смертности [31].

У плода может возникнуть также и другая патология. Если у матери идентифицированы антитела к RoSS/A- и LaSS/B-антигенам, необходимо оценить сердечную деятельность плода, при этом у 11 % плодов обнаруживаются доплеросонометрические доказательства нарушения скорости кровотока в сосудах пуповины [41]. Анти-RoSS/A и анти-LaSS/B-антитела могут повреждать проводящую систему сердца плода и способствовать его гибели. Вместе с тем частота аритмии у плода, даже при выявлении у матери указанных антител, невысока – около 3 %, а риск конгенитальной блокады сердца составляет 10–15 %. Врожденный сердечный блок является следствием диффузного миокардита и фиброза области атриовентрикулярного узла и пучка Гиса.

Блокада сердца может стать причиной некоторых случаев необъяснимой гибели плода и мертворождения. Неонатальная волчанка представляет собой модель приобретенной пассивной аутоиммунизации, при которой материнские аутоантитела диаплацен-

тарно проникли к плоду и повредили его ткани, что может проявиться в виде врожденной сердечной блокады, порока сердца, транспозиций сосудов, миокардита, пневмонита, гепатоспленомегалии, гематологических отклонений и кожных поражений. С симптомами люпус-синдрома на свет появляются 1–5 % детей от RoSS/A-позитивных матерей, однако риск рождения больного младенца возрастает на 20 %, если предыдущий ребенок родился с люпус-синдромом [42–44].

СКВ новорожденных проявляется двумя большими манифестациями: волчаночным дерматитом и врожденной сердечной блокадой. Фоточувствительная кожная сыпь встречается более чем у 50 % детей с неонатальным люпусом. Обычно высыпания появляются после 1-й нед. жизни и разрешаются через 6 мес. в соответствии с исчезновением из кровотока младенца материнских антител [39, 45].

Второе по частоте и наиболее серьезное проявление неонатального люпус-синдрома – врожденная сердечная блокада. Полная блокада сердца обычно необратима, тогда как некоторые случаи неполной блокады успешно излечиваются. Диагностика состоит в серийных фетальных эхокардиографических исследованиях. В случае обнаружения при этом неполного или нестабильного сердечного блока у плода, а также миокардита матери назначают кортикостероид дексаметазон, который, в отличие от преднизолона, свободно минует плацентарный барьер и, как принято считать, предотвращает перманентный фиброз в тканях плода. В тех случаях врожденного сердечного блока, когда внутриутробного пациента не лечили, у новорожденного возможны асцит, гидроперикард и гидроторакс, являющиеся следствием порока сердца. Этим больным новорожденным возможно назначение дексаметазона [46–49].

Исследователи из Швеции в течение 5 лет наблюдали 25 беременных женщин, у которых в крови циркулировали аутоантитела к рибонуклеопротеиду Ro-SS/A. Антенатально у 10 из 27 плодов доплерометрической эхокардиографией диагностирована сердечная блокада I ст., а у 5 плодов с брадикардией зарегистрирован изолированный

сердечный блок. Всем матерям больных плодов назначали фторированный кортикостероид. У двух плодов лечившихся матерей сердечная блокада разрешилась, остальные беременные отказались от лечения. После рождения у трех детей диагностированная антенатально патология сердца подтвердилась, им имплантирован пейсмекер. Частота встречаемости аритмии у плода, отмеченная исследователями, оказалась относительно невелика – около 3 %. Младенцы с врожденной блокадой сердца также имели массу тела меньше должной для гестационного возраста. Матери этих детей страдали СКВ [50].

Поскольку кардиальная форма неонатального люпус-синдрома представляет серьезную угрозу для жизни, то при выявлении у новорожденного атриовентрикулярной блокады II (Мобитц II) или III ст. необходимо срочное тестирование матери и младенца на присутствие в их крови a-RoSS/A-антител и назначение затем ребенку глюкокортикоида с целью приостановления иммунологического повреждения миокарда и проводящей системы сердца. Брадикардия 50 уд./мин и менее является показанием для имплантации пейсмекера [48, 49, 51, 52].

Таким образом, эффекты беременности на СКВ неоднозначны и трудно определяемы, так как волчанка сама по себе характеризуется обострением клинического течения у одних пациенток и ремиссией – у других. По-прежнему остается неясным, может ли беременность спровоцировать обострение СКВ. Все же большинство современных исследователей считают, что беременность способствует активации СКВ [53–56].

Доктор W.K. Lamb в комментариях к статье L.B. Donaldson и R.R. Alvarez [37] сформулировал отношение к беременности у больных СКВ в середине прошлого века: возможно, беременность смягчает течение волчанки, но это временный эффект, тогда как эффекты СКВ на мать, беременность, плод и новорожденного непреходящи и нередко трагичны. С учетом субоптимальных материнских и перинатальных исходов акушер должен у больных волчанкой не допустить зачатия всеми доступными путями и способами. Больные пациентки должны быть

предупреждены о риске для жизни, который появится вместе с беременностью. Таким образом, против беременности у больных СКВ выступает страх материнских, фетальных осложнений и даже гибели матери и плода.

Однако в последнее время все больше исполнителей научных исследований сообщают о более или менее благополучных исходах беременностей у больных СКВ. При возможности оказания интенсивной терапевтической и акушерской помощи риск для здоровья и жизни матери и плода становится минимальным. Так, G. Ruiz-Irastorza представили результаты исследований за 10 лет работы в клинике «Волчанка и беременность» госпиталя Святого Фомы в Лондоне [54]. За это время в отделении лечились более 300 женщин, страдающих системными аутоиммунными заболева-

ниями. Авторы разработали практическое руководство по ведению подобных пациенток. Результаты показали, что успешное вынашивание беременности в значительной степени зависит от тщательного наблюдения и адекватного лечения больных, что подтвердили и другие исследователи [57].

М. Petri с сотрудниками в 2015 г. анализом обширной базы данных установили, что беременность у женщин, пораженных СКВ, связана с высоким риском серьезных осложнений, нередко фатальных для матери, плода, новорожденного; с более высокими расходами на здравоохранение по сравнению с женщинами без волчанки. Авторы считают, что при ведении беременности необходимо координировать взаимодействие акушера и ревматолога [58].

### Литература

1. Коэн А.Р. Свое, чужое и аутоиммунитет. В мире науки. 1988; 6: 14–23.
2. Hom D., Graham R., Modrek B. Association of systemic lupus erythematosus with C8 orf 13-BLK and ITGAM-ITGAX. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 900–909.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые направления в исследовании воспаления при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов В.А., ред. Избранные лекции по клинической ревматологии. М.: Медицина; 2001: 29–45.
4. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН; 2003. 331.
5. Zhonghua Nei Ke. Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus diagnosis. Open Rheumatol. J. 2008; 2: 89–98.
6. Lockshin M.D., Sammaritano L.R. Rheumatic disease. In: Barron W.M., eds. Medical Disorders during pregnancy. 3-d ed. St. Louis: Mosby; 2000: 355.
7. Степанова Р.Н. Беременность и аутоиммунные заболевания. Российский вестник акушера-гинеколога. 1997; 1: 50–52.
8. Zwahr C., Räte K., Brietzke W. Letaler Ausgang bei lupus erythematosus viscerale und Gravidität. Zbl Gynäkol. 1983; 105: 300–307.
9. Day C.J., Lipkin G.W. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. Oxford J. Nephrol Dialys Transplantat. 2009; 24 (2): 344–347.
10. Dudley D.J., Branch D.W. New approaches to recurrent pregnancy loss. Clinical Obstet Gynecol. 1989; 32 (3): 520–532.
11. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. Obstet. Gynecol. 1987; 70: 645–656.
12. Степанова Р.Н. Беременность и aberrации иммунитета. М.: Спутник-плюс; 2013. 136.
13. Hanly J.G., Gladman D.D., Rose T.H. Lupus Pregnancy. A prospective study of placental changes. Arthritis Rheumatol. 1988; 31: 358–366.
14. Guzman L., Avalos E., Orliz R. Placental abnormalities in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol. 1987; 14: 924–929.
15. Рыбина А.Н., Белинская А.М., Черепкова Н.В. Морфологические изменения в плацентах рожениц с системной красной волчанкой. Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М.; 2008: 221–222.
16. Baguley E., Maclachlan N., Hughes G. SLE and pregnancy. Clin Exp Rheum. 1988; 6: 183–185.
17. Varner M.W., Meehan R.T., Syrop G. Pregnancy in patients with lupus erythematosus. Am. J. Obstet Gynecol. 1983; 145: 1025–1040.

18. *El-Roeiy A., Myers S.A., Gleicher N.* The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 390–396.
19. *Cowchock S., Smith J., Gocial B.* Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortion. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1002–1010.
20. *Farnam J., Lavastida M., Grant J.* Antinuclear antibodies in the serum normal pregnant women. *J. Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 596–599.
21. *Сперанский А.И., Кунавцева О.А.* АНФ-ассоциированные болезни. *Медицинский вестник.* 2008; 12–13: 16.
22. *Степанова Р.Н., Макарова О.М.* Антиядерные аутоантитела (АНА) при привычной потере плода. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2010; 1: 97–99.
23. *Harger J.H., Rabin B.S., Marchere S.G.* The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses. *Obstet Gynecol.* 1989; 73 (3): 419–424.
24. *Rosenberg A.M., Bingham M.C., Fong K.C.* Antinuclear antibodies during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 560–562.
25. *El-Roeiy A., Gleicher N.* Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 596–602.
26. *Petri M., Golbus M., Anderson R.* Antinuclear antibody lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with habitual abortion. *Arthritis Rheumatol.* 1987; 30: 601–606.
27. *Patton P.E., Coulam E.B., Bergstralh E.* The prevalence of antibodies in pregnant and nonpregnant women. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1987; 157: 345–350.
28. *Hughes G.R.V.* Autoantibodies in lupus and its variants: experience of 1000 patients. *Brit. Med. J.* 1984; 289: 339–342.
29. *Степанова Р.Н.* Беременность и аутоиммунные нарушения. *Акушер-гинеколог.* 1996; 1: 6–9.
30. *Donaldson J.M., Espiner E.A.* Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea. *Arch Neurol.* 1971; 25: 240–244.
31. *Asherson R.A.* Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Brit. Med. J.* 1983; 287: 1024–1025.
32. *Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., eds.* *Williams Obstetrics.* 11 – Toronto: Mc Graw-Hill; 2005. 1441.
33. *Bobrie G., Liote F., Houiller B.* Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; IX: 339–343.
34. *Devoe L.D., Taylor R.L.* Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1979; 135: 473–479.
35. *Houser M.T., Fish A.J., Tagatl G.E.* Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1980; 138: 409–413.
36. *Gladman D.D., Tandon A., Ibañez D., Urowitz M.B.* The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (4): 754–758.
37. *Donaldson L.B., Alvarez de R.R.* Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1962; 83: 1461–1473.
38. *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.
39. *So-Young Kim, Jung-Hyun Lee.* Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
40. *Gimovsky M.L., Montoro M., Paul R.H.* Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1984; 63: 686–692.
41. *Yan Yuens, Krizova A., Ouimet J., Pope J.* Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) in improving. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 89–98.
42. *Clowse M.E., Magder L.S., Wittur F., Petri M.* The impact of increased lupus activity on obstetric outcome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (20): 514–521.
43. *Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R.* The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 795–810.
44. *Clowse M.E., Jamison M., Mgers E., James A.* A navigational study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2008; 199 (126): e1–127e6.
45. *Scott J.R.* Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus.* 2002; 11: 655–659.

46. *So-Young Kim, Jung-Hyun Lee*. Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
47. *Tseng C.E., Buyon J.P.* Neonatal lupus syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 31–35.
48. *Котлукова Н.* Синдром неонатальной волчанки. *Медгазета.* 2002; 60: 60–61.
49. *Le Thi Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D.* The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2006; 45 (3): 332–338.
50. *Scog A.* Outcome and growth of infants fetaly exposed to heart block-associated maternal anti Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics.* 2008; 121: e803–e809.
51. *Sangle S., D'Cruz D.P., Hughes G.R.* Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 147–153.
52. *Julkunen H., Jouhikeinen T., Kaaaja R.* Fetal outcomes in lupus pregnancy. *Lupus.* 1993; 2: 125–131.
53. *Reichlin M.* Systemic lupus erythematosus. *J. Reprod. Med.* 1998; 43: 355–360.
54. *Ruiz-Irastorza G., Khamasutra M.A., Hughes G.R.* Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Int. Med. Ass. J.* 2000; 2: 462–469.
55. *Richards D.S., Wagman A.J., Cabaniss M.L.* Ascites not due to congestive heart failure in a fetus with lupus-induced heart block. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 957–959.
56. *Lateef A., Petri M.* Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (12): 710–718.
57. *Jara L.J., Medina G., Cruz-Dominguez P., Navarro C.* Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol. Res.* 2014; 60 (2–3): 184–189.
58. *Petri M., Daly R.P., Pushparajah D.S.* Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J. Med. Econ.* 2015; 18 (11): 967–973.

## PREGNANCY AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

R.N. Stepanova

*Orel State University named after I.S. Turgenev, Orel, Russia*

e-mail: rimmans2006@gmail.com

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects many human organs and systems. In patients with SLE a large number of antibodies to the antigens of their own cells is formed. It leads to an immunocomplex inflammatory process, which affects heart, skin, kidneys, lungs, joints, and the nervous system. SLE contributes to the failure of a fundamental characteristic of the immune system, namely tolerance to autoantigens. As a result, antibodies that attack normal tissues in many parts of the body are produced. This process is accompanied by autoimmune disease development. Patients with SLE demonstrate such clinical manifestations as multiple thrombosis, including pulmonary embolism (PE), CNS diseases, livedo reticularis, labile hypertension, habitual miscarriage. SLE affects people of all races, men and women, but it dominates in women and often develops in females of reproductive age. SLE prevalence among women of reproductive age is 1:500. Nearly 90 % of patients diagnosed with lupus are women. The reasons for SLE development are unknown. Now it is generally accepted, that gestational complications such as habitual abortion, preeclampsia and eclampsia, premature placental abruption, disseminated intravascular coagulation (DIC) and HELLP syndromes, thromboses, intrauterine growth retardation, and stillbirth are associated with maternal autoimmune diseases. However, the mechanism how SLE interferes with pregnancy and worsens its outcomes for the mother, fetus, and newborn remains unidentified. Probably, vascular lesions of the placenta contribute to the process, as their nature is similar to the lupus vascular disease in patients with SLE. Reproductive loss in SLE mothers, especially in clinically active lupus, can reach 45 %. The article analyzes the literature on the problems of interaction between SLE and pregnancy, the lupus clinical course in pregnant women, the maternal and perinatal gestational outcome, and neonatal lupus frequency.*

**Keywords:** *systemic lupus erythematosus, pregnancy complications, pregnancy outcomes, neonatal lupus.*

**References**

1. Koen A.R. Svoe, chuzhoe i autoimmunitet [Your own, someone else's and autoimmunity]. *V mire nauki*. 1988; 6: 14–23 (in Russian).
2. Hom D., Graham R., Modrek B. Association of systemic lupus erythematosus with C8 orf 13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 900–909.
3. Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. Novye napravleniya v issledovanii vospaleniya pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [New trends in the study of inflammation in rheumatic diseases]. V kn.: Nasonov V.A. *Izbrannye lektsii po klinicheskoy revmatologii* [Some lectures on clinical rheumatology]. Moscow: Meditsina; 2001: 29–45 (in Russian).
4. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. *Immunologiya beremennosti* [Immunology of pregnancy]. Moscow: Izdvo RAMN; 2003. 331 (in Russian).
5. Zhonghua Nei Ke. Close association of herpes zoster reactivation and systemic lupus erythematosus diagnosis. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 89–98.
6. Lockshin M.D., Sammaritano L.R. Rheumatic disease. In: Barron W.M., eds. *Medical Disorders during pregnancy*. 3-d ed. St. Louis: Mosby; 2000: 355.
7. Stepanova R.N. Beremennost' i autoimmunnye zabolevaniya [Pregnancy and autoimmune diseases]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 1997; 1: 50–52 (in Russian).
8. Zwahr C., Räte K., Brietzke W. Letaler Ausgang bei lupus erythematosus viscerale und Gravidität. *Zbl Gynäkol.* 1983; 105: 300–307.
9. Day C.J., Lipkin G.W. Lupus nephritis and pregnancy in the 21st century. *Oxford J. Nephrol Dialys Transplantat.* 2009; 24 (2): 344–347.
10. Dudley D.J., Branch D.W. New approaches to recurrent pregnancy loss. *Clinical Obstet Gynecol.* 1989; 32 (3): 520–532.
11. Scott J.R., Rote N.S., Branch D.W. Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 645–656.
12. Stepanova R.N. *Beremennost' i aberratsii immuniteta* [Pregnancy and immune aberrations]. Moscow: Sputnik-plyus; 2013. 136 (in Russian).
13. Hanly J.G., Gladman D.D., Rose T.H. Lupus Pregnancy. A prospective study of placental changes. *Arthritis Rheumatol.* 1988; 31: 358–366.
14. Guzman L., Avalos E., Orliz R. Placental abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 924–929.
15. Rybina A.N., Belinskaya A.M., Cherepkova N.V. Morfologicheskie izmeneniya v platsentakh rozhenits s sistemnoy krasnoy volchankoy [Morphological changes in the placenta of parturient women with systemic lupus erythematosus]. *Materialy IV s'ezda akusherov-ginekologov Rossii* [Proceedings of the 4<sup>th</sup> congress of obstetricians and gynecologists of Russia]. Moscow; 2008: 221–222 (in Russian).
16. Baguley E., Maclachlan N., Hughes G. SLE and pregnancy. *Clin Exp Rheum.* 1988; 6: 183–185.
17. Varner M.W., Meehan R.T., Syrop G. Pregnancy in patients with lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1983; 145: 1025–1040.
18. El-Roeiy A., Myers S.A., Gleicher N. The prevalence of autoantibodies and lupus anticoagulant in healthy pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 390–396.
19. Cowchock S., Smith J., Gocial B. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortion. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1002–1010.
20. Farnam J., Lavastida M., Grant J. Antinuclear antibodies in the serum normal pregnant women. *J. Allergy Clin Immunol.* 1984; 73: 596–599.
21. Speranskiy A.I., Kupavtseva O.A. ANF-assotsiirovannye bolezni [ANA-associated diseases]. *Meditsinskiy vestnik*. 2008; 12–13: 16 (in Russian).
22. Stepanova R.N., Makarova O.M. Antinuklearnye autoantitela (ANA) pri privychnoy potere ploda [Antinuclear autoantibodies (ANA) in women with habitual loss of fetus]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2010; 1: 97–99 (in Russian).
23. Harger J.H., Rabin B.S., Marchere S.G. The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses. *Obstet Gynecol.* 1989; 73 (3): 419–424.
24. Rosenberg A.M., Bingham M.C., Fong K.C. Antinuclear antibodies during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1986; 68: 560–562.

25. El-Roeiy A., Gleicher N. Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. *Obstet Gynecol.* 1988; 72: 596–602.
26. Petri M., Golbus M., Anderson R. Antinuclear antibody lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with habitual abortion. *Arthritis Rheumatol.* 1987; 30: 601–606.
27. Patton P.E., Coulam E.B., Bergstralh E. The prevalence of antibodies in pregnant and nonpregnant women. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1987; 157: 345–350.
28. Hughes G.R.V. Autoantibodies in lupus and its variants: experience of 1000 patients. *Brit. Med. J.* 1984; 289: 339–342.
29. Stepanova R.N. Beremennost' i autoimmunnye narusheniya [Pregnancy and autoimmune disorders]. *Akusher-ginekolog.* 1996; 1: 6–9 (in Russian).
30. Donaldson J.M., Espiner E.A. Disseminated lupus erythematosus presenting as chorea. *Arch Neurol.* 1971; 25: 240–244.
31. Asherson R.A. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Brit. Med. J.* 1983; 287: 1024–1025.
32. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., eds. *Williams Obstetrics*. NI – Toronto: Mc Graw-Hill; 2005. 1441.
33. Bobrie G., Liote F., Houiller B. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am. J. Kidney Dis.* 1987; IX: 339–343.
34. Devoe L.D., Taylor R.L. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1979; 135: 473–479.
35. Houser M.T., Fish A.J., Tagatl G.E. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1980; 138: 409–413.
36. Gladman D.D., Tandon A., Ibañez D., Urowitz M.B. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (4): 754–758.
37. Donaldson L.B., Alvarez de R.R. Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1962; 83: 1461–1473.
38. 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.
39. So-Young Kim, Jung-Hyun Lee. Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
40. Gimovsky M.L., Montoro M., Paul R.H. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1984; 63: 686–692.
41. Yan Yuens, Krizova A., Ouimet J., Pope J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) in improving. *Open Rheumatol. J.* 2008; 2: 89–98.
42. Clowse M.E., Magder L.S., Wittur F., Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (20): 514–521.
43. Götestam Skorpen C., Hoeltzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 795–810.
44. Clowse M.E., Jamison M., Mgers E., James A. A navigational study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2008; 199 (126): e1–127e6.
45. Scott J.R. Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus.* 2002; 11: 655–659.
46. So-Young Kim, Jung-Hyun Lee. Prognosis of Neonates in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Yonsei Med. J.* 2008; 49 (4): 515–520.
47. Tseng C.E., Buyon J.P. Neonatal lupus syndrome. *Rheum Dis. Clin. North. Am.* 1997; 23: 31–35.
48. Kotlukova N. Sindrom neonatal'noy volchanki [Neonatal lupus syndrome]. *Medgazeta.* 2002; 60: 60–61 (in Russian).
49. Le Thi Huong D., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D. The second trimester Doppler ultrasound examination is the best predictor of late pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus and/or the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2006; 45 (3): 332–338.
50. Scog A. Outcome and growth of infants fetaly exposed to heart block-associated maternal anti Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics.* 2008; 121: e803–e809.
51. Sangle S., D'Cruz D.P., Hughes G.R. Livedo reticularis and pregnancy morbidity in patients negative for antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 147–153.

52. Julkunen H., Jouhikeinen T., Kaaja R. Fetal outcomes in lupus pregnancy. *Lupus*. 1993; 2: 125–131.
53. Reichlin M. Systemic lupus erythematosus. *J. Reprod. Med.* 1998; 43: 355–360.
54. Ruiz-Irastorza G., Khamasutra M.A., Hughes G.R. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Int. Med. Ass. J.* 2000; 2: 462–469.
55. Richards D.S., Wagman A.J., Cabaniss M.L. Ascites not due to congestive heart failure in a fetus with lupus-induced heart block. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 957–959.
56. Lateef A., Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (12): 710–718.
57. Jara L.J., Medina G., Cruz-Dominguez P., Navarro C. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol. Res.* 2014; 60 (2–3): 184–189.
58. Petri M., Daly R.P., Pushparajah D.S. Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J. Med. Econ.* 2015; 18 (11): 967–973.

УДК 618.14-018-02-092-07-085  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11355

## СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ИНСУЛИНОЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

И.М. Ордианц, И.А. Буренкова, А.М. Савичева

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

e-mail: kafedra-aig@mail.ru

*Сахарный диабет (СД) – эндокринная патология, определенная ВОЗ как неинфекционная эпидемия XXI в. По данным различных авторов, беременность на фоне СД в 80–93 % случаев сопровождается акушерскими и диабетическими осложнениями.*

*Цель исследования – представить социально-биологическую характеристику женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом в зависимости от характера течения заболевания.*

*Материалы и методы. Работа проведена на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ГКБ № 29 г. Москвы (гинекологическое и отделение патологии беременных). Методом «копия-пара» выделены две основные группы беременных с инсулинозависимым сахарным диабетом и две группы сравнения (всего 200 пациенток).*

*Результаты. Резервами повышения благоприятного исхода беременности с инсулинозависимым сахарным диабетом являются надежные методы контрацепции для предотвращения незапланированной беременности как профилактика репродуктивных потерь; комплексная предгравидарная подготовка совместно со смежными специалистами, прошедшими специализированное обучение в области акушерской диабетологии; достижение целевых уровней гликемии на этапах предгравидарной подготовки и ранних сроках беременности.*

**Ключевые слова:** *инсулинозависимый сахарный диабет, осложнения беременности, плацентарная недостаточность, диабетическая фетопатия, перинатальные исходы, репродуктивные потери.*

**Введение.** Результаты эпидемиологических исследований разных стран последнего десятилетия свидетельствуют об увеличении заболеваемости сахарным диабетом (СД) – эндокринной патологией, определенной ВОЗ как неинфекционная эпидемия XXI в. [1, 2]. Если в 2000 г. в мире насчитывалось около 177 млн больных сахарным диабетом, из которых 50 % составляли женщины репродуктивного возраста, то, по прогнозам, к 2030 г. число больных увеличится на 140–150 % [3]. Ежегодный прирост заболеваемости инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) достигает 5–7 %, доля детей и подростков – основного репродуктивного потенциала каждой страны – составляет 20–50 % от всех заболевших [1].

По данным различных авторов, беременность на фоне СД в 80–93 % случаев сопро-

вождается акушерскими и диабетическими осложнениями [3–6]. Частота врожденных пороков развития плода и самопроизвольных аборт при СД в два раза превышает таковую в общей популяции, а суммарный риск неблагоприятного исхода в ранние сроки беременности при декомпенсации диабета достигает 65 % [4, 6]. Как известно, у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе имеются предгравидарные предпосылки для неблагоприятных исходов будущих беременностей [1, 2, 7].

**Цель исследования.** Представить социально-биологическую характеристику женщин с ИЗСД в зависимости от характера течения заболевания.

**Материалы и методы.** Работа проводилась на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов», ГКБ № 29 г. Москвы (гинекологическое и отделение патологии беременных), а также консультативно-диагностического центра ГКБ № 1 г. Москвы.

В зависимости от сроков гестации методом «копия-пара» были выделены две основные группы беременных с ИЗСД и две группы сравнения. Первую основную группу составили 45 беременных с ИЗСД в сроке 5–8 нед., вторую основную – 55 беременных с ИЗСД в сроке 9–12 нед. В первую группу сравнения вошли 40 беременных в сроке 5–8 нед., во вторую группу сравнения – 60 беременных в сроке 9–12 нед., не имеющих СД.

Критерием исключения для основных групп явился инсулинонезависимый сахарный диабет; для групп сравнения – нарушения в гликемическом профиле.

Анамнез изучали по специально разработанной анкете-опроснику. У пациенток с ИЗСД особое внимание уделяли характеру течения основного заболевания и его влиянию на репродуктивную функцию (возраст манифестации диабета, стаж заболевания, степень тяжести и стадия компенсации, специфические осложнения, исход беременностей в анамнезе на фоне ИЗСД).

**Результаты и обсуждение.** Проведенный клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных пациенток в целом показал сопоставимость групп по основным анализируемым параметрам.

Возраст обследованных женщин варьировал от 18 до 42 лет, составив в среднем в основных группах  $27,5 \pm 0,5$  года, в группах сравнения –  $26,4 \pm 0,4$  года ( $p=0,05$ ). В группах с ИЗСД выявлено достоверное увеличение возраста первобеременных женщин по сравнению с группами сравнения.

Среди женщин с ИЗСД чаще встречались пациентки со средней степенью тяжести и декомпенсированным течением заболевания. Характерной являлась непланируемость данной беременности (72,0 % пациенток). Средний стаж ИЗСД составил  $12,2 \pm 0,7$  года. Микроангиопатические осложнения (диабетическая ретинопатия, нефропатия, полинейропатия) имели 76,0 % беременных. Превалиро-

вала диабетическая ретинопатия (71,0 %) 1 степени тяжести непролиферативной формы (49,0 %). Диабетическая нефропатия диагностировалась в 56,0 % случаев, полинейропатия – в 50,0 %. Макроангиопатические осложнения ИЗСД выявлены у 13 (13,0 %) беременных со средним стажем заболевания  $18,3 \pm 0,7$  года. Специфических осложнений ИЗСД не установлено у 24 (24,0 %) пациенток со стажем заболевания  $4,9 \pm 0,2$  года. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания выявлены у 72,0 % беременных, что в 3,3 раза больше, чем в группах сравнения. Превалировали заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит) – у 45 (45,0 %) женщин, щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) – у 33 (33,0 %), миопия различной степени тяжести – у 44 (44,0 %). Индекс сопутствующей сахарному диабету соматической заболеваемости составил  $1,85 \pm 0,10$  для каждой пациентки, в группах сравнения –  $0,86 \pm 0,10$ , где преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 19 (19,0 %) женщин, вегетососудистая дистония – у 18 (18,0 %). Заболевания почек в группах сравнения встречались в 2,5 раза реже, чем у беременных с ИЗСД.

Менархе в группах с ИЗСД варьировало от 11 до 17 лет и составило в среднем  $13,5 \pm 0,1$  года, в группах сравнения –  $12,8 \pm 0,1$  года ( $p<0,05$ ). Возраст манифестации ИЗСД коррелирует с наступлением менархе – при ранней манифестации отмечается задержка на 6–9 мес. При ИЗСД наблюдалась достоверно более высокая частота дисменореи – в 31 % случаев ( $p<0,05$ ). Гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 70,0 % пациенток, беременность которых была осложнена ИЗСД, и у 38,0 % женщин с неосложненной беременностью ( $p<0,05$ ). Однако статистически достоверная разница касалась только неспецифических вагинитов и бактериальных вагинозов: при ИЗСД они встречались в анамнезе почти в 2 раза чаще – у 48 % пациенток.

Проанализированы роды и перинатальные исходы у обследованных женщин. В группах с ИЗСД 78,1 % родов были своевременными, 21,9 % – преждевременными, в

группах сравнения данные показатели составили 91,3 и 8,7 % соответственно ( $p < 0,05$ ). У 46,9 % пациенток с ИЗСД предыдущие роды завершились путем операции кесарева сечения, показаниями в 40,0 % случаев явилась диабетическая фетопатия, в 30,0 % – декомпенсация плацентарной недостаточности, а также с равной частотой преэклампсия, тазовое предлежание и сумма относительных показаний. У матерей с ИЗСД 61,0 % детей были здоровы, у 26,8 % детей выявлены признаки диабетической фетопатии, в 12,2 % случаев произошла антенатальная гибель плода. Таким образом, на исходы беременностей, осложненных ИЗСД, достоверное влияние оказывает основное заболевание и характер его течения. Те или иные осложнения в первом триместре данной беременности, протекающей на фоне ИЗСД, диагностированы у 74 % пациенток, причем в сроки 9–12 нед. – в 1,2 раза чаще, чем в 5–8 нед. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем компенсации углеводного обмена и репродуктивными потерями настоящей бере-

менности ( $r = -0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Связи со стажем и степенью тяжести ИЗСД не установлено.

**Заключение.** Беременные с ИЗСД – репродуктивно активные женщины, в 72,0 % случаев не планирующие предстоящую беременность, с лабильным течением диабета в ранние сроки гестации (декомпенсация в 51,0 % случаев) [1] и высокой частотой осложнений первого триместра беременности (74,0 %), коррелирующих с уровнем компенсации углеводного обмена [6].

Резервами повышения благополучных исходов беременности при ИЗСД являются:

- надежная контрацепция для исключения непланируемой нежеланной беременности как профилактика репродуктивных потерь;
- комплексная предгравидарная подготовка совместно со смежными специалистами, прошедшими специализированное обучение в области акушерской диабетологии;
- достижение целевых уровней гликемии на этапах предгравидарной подготовки и ранних сроках беременности.

### Литература

1. Демидова И.Ю., Арбатская Н.Ю., Мельникова Е.П. Актуальные проблемы компенсации сахарного диабета при беременности. Сахарный диабет. 2009; 4: 32–38.
2. Петрухин В.А., Бурмужкулова Ф.Ф., Титова Т.В., Головченко М.А., Котов Ю.Б. Распространенность гестационного сахарного диабета в Московской области: результаты скрининга. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 4: 81–84.
3. Blumer I. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98: 4227–4249.
4. Айламазян Э.К., ред. Акушерство: национальное руководство. М.; 2007.
5. Angueira A.R., Ludvik A.E., Reddy T.E., Wicksteed B., Lowe W.L., Layden B.T. New insight into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. Diabetes. 2015; 64: 327–334.
6. Hiden U., Glitzner E., Ivanisevic M. MT1-MMP expression in first-trimester placental tissue is upregulated in type 1 diabetes as a result of elevated insulin and tumor necrosis factor alpha levels. Diabetes. 2008; 57 (1): 150–157.
7. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., ред. Ранние сроки беременности. М.; 2009.

## SOCIAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS ACCORDING TO THE NATURE OF DISEASE

I.M. Ordiyants, I.A. Burenkova, A.M. Savicheva

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

e-mail: kafedra-aig@mail.ru

*Diabetes mellitus (DM) is an endocrine pathology, defined by WHO as a non-infectious epidemic of the 21<sup>st</sup> century. It is noted, that pregnancy associated with DM is accompanied by obstetric and diabetic complications in 80–93 % of cases.*

*The aim of the study is to present social and biological characteristics of women with insulin-dependent diabetes mellitus according to the nature of the disease.*

*Materials and Methods. The work was carried out on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of perinatology in the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow City Clinical Hospital No. 29 (gynecology department and pathologic pregnancy department). Two main groups of pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus and two comparison groups (a total of 200 patients) were identified using the paired-comparison method.*

*Results. The following procedures can help to increase favorable outcomes of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: effective types of contraception to prevent unplanned pregnancy and as a result reproductive losses; complex pre-conceptional training together with other medical and health specialists who have special education in obstetric diabetology; target blood sugar level at a pre-conceptional stage and early pregnancy.*

**Keywords:** *insulin-dependent diabetes mellitus, pregnancy complications, placental insufficiency, diabetic fetopathy, perinatal outcomes, reproductive losses.*

### References

1. Demidova I.Yu., Arbatskaya N.Yu., Mel'nikova E.P. Aktual'nye problemy kompensatsii sakharnogo diabeta pri beremennosti [Topical problems of diabetes mellitus management during pregnancy]. *Sakhar-nyy diabet.* 2009; 4: 32–38 (in Russian).
2. Petrukhin V.A., Burumkulova F.F., Titova T.V., Golovchenko M.A., Kotov Yu.B. Rasprostranennost' gestatsionnogo sakharnogo diabeta v Moskovskoy oblasti: rezul'taty skrininga [Prevalence of gestational diabetes mellitus in Moscow Region: screening results]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2012; 4: 81–84 (in Russian).
3. Blumer I. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98: 4227–4249.
4. Aylamazyan E.K. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National guidance]. Moscow; 2007 (in Russian).
5. Angueira A.R., Ludvik A.E., Reddy T.E., Wicksteed B., Lowe W.L., Layden B.T. New insight into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes.* 2015; 64: 327–334.
6. Hiden U., Glitzner E., Ivanisevic M. MT1-MMP expression in first-trimester placental tissue is upregulated in type 1 diabetes as a result of elevated insulin and tumor necrosis factor alpha levels. *Diabetes.* 2008; 57 (1): 150–157.
7. Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. *Rannie sroki beremennosti* [Early pregnancy]. Moscow; 2009 (in Russian).

УДК 616.12-008

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11356

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Р.И. Воробьев<sup>1</sup>, Е.А. Шарлаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул, Россия

e-mail: sharlaeva1@mail.ru

*Сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальной проблемой большинства стран мира. Современной научно обоснованной стратегией профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является концепция факторов риска. Определить уровень суммарного коронарного риска, выявить пациентов с высоким риском и назначить необходимые профилактические мероприятия можно, используя рискометрические методы прогнозирования. В литературе описаны рискометрические методы прогнозирования, разработанные на основе результатов эпидемиологических исследований, указывающих на связь между факторами риска и возникновением фатальных и нефатальных коронарных и других сердечно-сосудистых событий (Framingham, SCORE и др.).*

*В статье приводятся сведения о разработанных компьютерных программах, которые по совокупности основных факторов риска позволяют определить риск возникновения фатальных сердечно-сосудистых событий и сформировать группы пациентов для выбора профилактических мероприятий различной интенсивности. Разработана компьютерная программа SCORE\_Altay – «Определение коронарного риска рискометром SCORE\_Altay». С целью определения риска во время дополнительной диспансеризации населения подготовлена «Программа расчета риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (RISK DCAK)». С учетом требований Всероссийского научного общества кардиологов о необходимости проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов у лиц трудоспособного возраста разработана программа «Расчет сердечно-сосудистого риска (CORONARY RISK DCAK)». Программа интегрирует сведения о наличии всех имеющихся факторов риска ССЗ и показателей МСКТ для выбора ранних профилактических рекомендаций.*

*Разработанные компьютерные программы предназначены для стационарного и дистанционного применения. Они были апробированы в лечебно-профилактических учреждениях Алтайского края. Новая версия компьютерной программы SCORE\_Altay была апробирована на 246 городских жителях – пациентах КГБУЗ «Городская поликлиника № 4». Анализ риска сердечно-сосудистых осложнений SCORE показал, что 6 % обследованных имели низкий риск; 61 % – умеренный, 33 % составили группу высокого риска. Формирование групп с разным уровнем риска необходимо для выбора профилактических мероприятий различной интенсивности.*

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, оценка риска, компьютерные программы оценки коронарного риска.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться актуальной проблемой здравоохранения для большинства стран мира, в т.ч. и для России. Ежегодно в мире фиксируется 18 млн случаев смерти от ССЗ. Наиболее частой причиной смерти являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [1]. В России ССЗ также являются основными причинами инвалидизации населения (48,3 % случаев), а в структуре причин общей смертности населения на их долю приходится около 57 % [2].

Научно обоснованной стратегией профилактики ССЗ является концепция факторов риска. Она позволяет добиться значительных успехов в прогнозировании, профилактике и сокращении ССЗ на популяционном уровне и в группах высокого риска. Оценка риска в последние годы стала общепринятым стандартом, который вошел в руководящие принципы клинической медицины для профилактики артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и ССЗ [3].

Первыми эпидемиологическими исследованиями, которые определили совокупность основных данных относительно ассоциации факторов риска и возникновения фатальных, нефатальных коронарных и других сердечно-сосудистых событий, были Framingham Heart Study и Framingham Offspring Study [4]. Главными факторами риска, идентифицированными в Framingham Heart Study, оказались повышенная концентрация общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышенное артериальное давление, курение и возраст [5].

На основе Framingham Study было получено большинство уравнений для расчета риска, но их применение в Европе показало, что они переоценивают коронарный риск, в связи с чем в 2003 г. была предложена Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [6]. Система SCORE объединила данные прове-

денных в 12 европейских странах исследований, в которых приняли участие 205 178 чел. (88 080 женщин и 117 098 мужчин) без ИБС и сахарного диабета в анамнезе. Данная система позволила оценить риск развития фатального случая.

Диаграммы SCORE представлены в виде таблицы и включают такие факторы риска, как пол, курение, систолическое артериальное давление, ОХС (или отношение ОХС/ХС ЛПВП) и возраст (40, 50, 55, 60 и 65 лет). Для оценки риска по шкале SCORE проводят сопоставление округленных значений возраста, уровня ОХС, артериального давления конкретного пациента с близким значением, представленным в таблице (рис. 1), результат выражают в процентах. Величина выше 5 % расценивается как высокий риск и требует медикаментозного вмешательства. Таблица SCORE предназначена для оценки риска у лиц без клинических проявлений ИБС и других ССЗ.

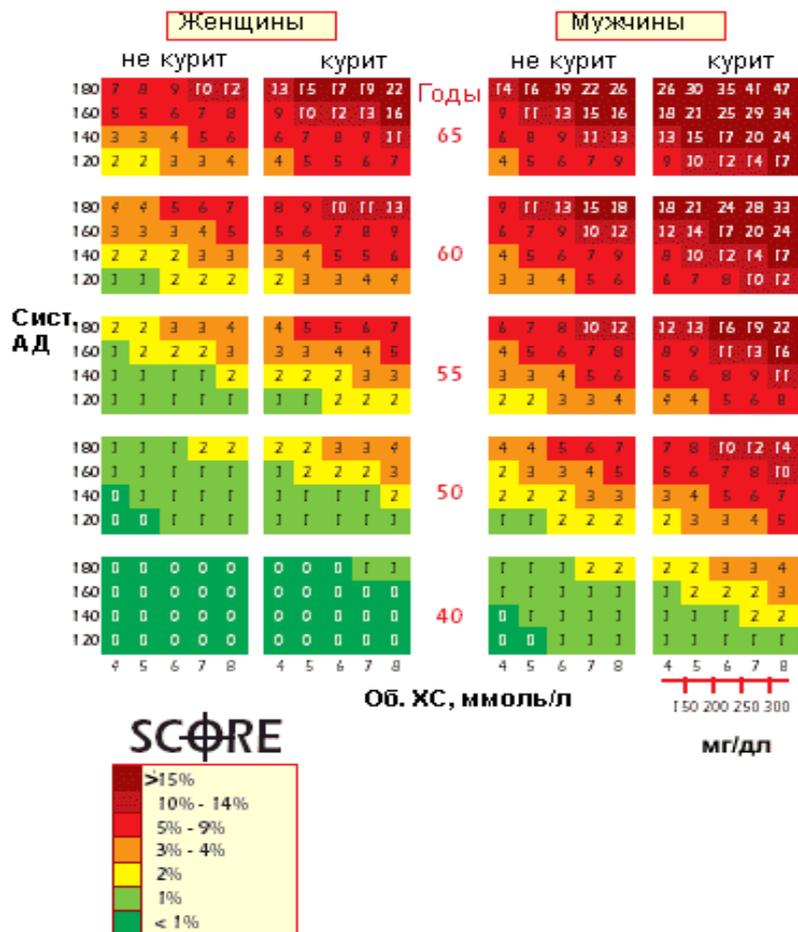


Рис. 1. Таблицы SCORE

Десятилетний риск фатального случая сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в SCORE был рассчитан с использованием Weibull-модели, в которой возраст использовался как мера времени выдержки экспозиции, а не как фактор риска. Прогнозирующая ценность таблиц риска была исследована среди людей в возрасте 45–64 лет [6].

Система SCORE вошла в версию Европейских руководящих принципов профилактики ССЗ, выпущенную Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice в 2003 г. Лица с очень высоким, высоким и умеренным риском по таблице SCORE нуждаются в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий. Прогнозирование развития ССЗ и их осложнений – первый этап профилактики этой патологии, который позволяет выработать индивидуальную тактику ведения пациента по коррекции факторов риска [7].

В связи с тем что необходим скрининг по факторам риска значительных групп населения, важно иметь компьютерные программы, которые, являясь аналогом табличного варианта SCORE, позволили бы очень точно и быстро определять уровень риска, хранить данные в базе, повышать приверженность

пациентов к профилактическим вмешательствам и др.

Была разработана компьютерная программа SCORE\_Altay – «Определение коронарного риска рискометром SCORE\_Altay» (2007, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2007610057). В дальнейшем для Диагностического центра Алтайского края была подготовлена версия программы с целью определения риска во время дополнительной диспансеризации населения – «Программа расчета риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (RISK DCAK)» (2010, № 2010616406). С учетом требований Всероссийского научного общества кардиологов о необходимости проведения мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) для раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов у лиц трудоспособного возраста разработана программа «Расчет сердечно-сосудистого риска (CORONARY RISK DCAK)» (2011, № 2012619875). Программа интегрирует сведения о наличии всех имеющихся факторов риска ССЗ и показателей МСКТ для выбора ранних профилактических рекомендаций [8]. Разработанные компьютерные программы предназначены для стационарного и дистанционного применения (рис. 2).



Рис. 2. Виды разработанных компьютерных программ

Разработанные программы были апробированы в лечебно-профилактических учреждениях Алтайского края. Например, новая версия компьютерной программы SCORE\_Altaу была апробирована на 246 пациентах (131 мужчина и 115 женщин) в возрасте от 32 до 91 года (средний возраст обследованных составил  $55,87 \pm 0,60$  года) из неорганизованной популяции городских жителей на базе первичного звена здравоохранения г. Барнаула (КГБУЗ «Городская поликлиника № 4»).

Анализ риска ССО SCORE показал, что 14 чел. (3 мужчины и 11 женщин) из общей выборки (246 обследованных) можно отнести в группу низкого риска. В группу умеренного риска вошли 150 обследованных (67 мужчин и 83 женщины). Группу высокого риска составили 82 чел. (61 мужчина и 21 женщина) (рис. 3).

Средние значения риска в различных группах значимо отличались ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

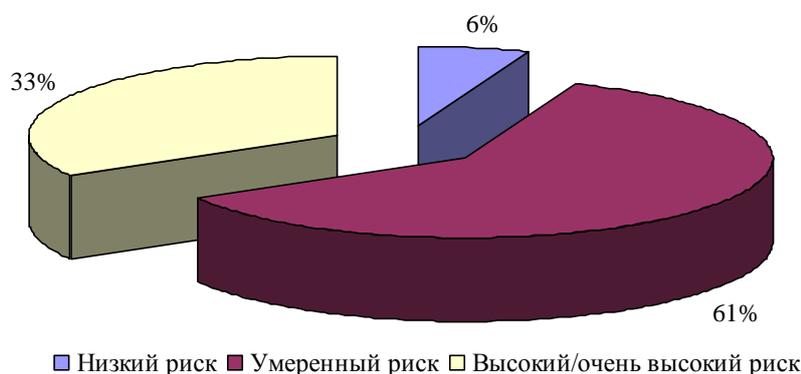


Рис. 3. Распределение обследованных по группам риска

Таблица 1

**Риск сердечно-сосудистых осложнений SCORE у мужчин и женщин, %**

Риск ССО SCORE	Мужчины, n=131	Женщины, n=115	Общая выборка, n=246
Низкий риск, n=14	<1	<1	<1
Умеренный риск, n=150	$2,64 \pm 0,13^{*} \text{##}$	$2,12 \pm 0,12^{*}$	$2,35 \pm 0,09^{*}$
Высокий/очень высокий риск, n=82	$10,52 \pm 0,72^{*} \text{###}$	$6,95 \pm 0,39^{*}$	$9,61 \pm 0,57^{*} \text{#}$

**Примечание.** \* – достоверно выше, чем в предыдущей группе ( $p < 0,001$ ); # – различия достоверны между женщинами и общей выборкой ( $p < 0,01$ ); ## – различия достоверны между мужчинами и женщинами одной группы ( $p < 0,05$ ); ### – различия достоверны между мужчинами и женщинами одной группы ( $p < 0,001$ ).

Низкий риск был определен у 5,7 % обследованных и оказался у всех одинаков (<1 %). Значения умеренного риска были выявлены у 61 % обследованных, а высокого и очень высокого – у 33,3 %. Умеренный и высокий/очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по SCORE у мужчин оказался достоверно выше, чем у женщин (соответственно  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, анализ литературы показал, что на сегодняшний день не существует универсального рискометра. В медицинской

практике наиболее часто используется европейской рискометр SCORE в табличном варианте, но он не обеспечивает скрининг по факторам риска при эпидемиологических исследованиях, поэтому широкое внедрение в практику здравоохранения разработанных компьютерных программ весьма актуально. Применение компьютерных программ прогнозирования позволяет определять вероятность возникновения заболеваний и их осложнений с целью формирования групп для выбора профилактических мероприятий различной интенсивности.

## Литература

1. *Beaghol R., Beaghol R., Saracci R., Panico S.* Cardiovascular diseases: causes, surveillance and prevention. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 1–4.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 г. Здравоохранение РФ. 2005; 5: 3–19.
3. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. 2011; 10 (6): 64.
4. *Brindle P., Emberson J., Lampe F., Walker M., Whincup P., Fahey T., Ebrahim S.* Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ.* 2003; 327: 1267.
5. *Thomsen T.F., McGee D., Davidsen M., Jorgensen T.* A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int. J. Epidemiol.* 2002; 31 (4): 817–822.
6. *Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (11): 987–1003.
7. *Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Уразалина С.Ж., Коткина Т.И., Терновой С.К., Салтыкова М.М., Сергиенко И.В.* Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (часть I). Атеросклероз и дислипидемия. 2010; 1: 8–14.
8. *Воробьев П.И.* Формирование и ведение групп коронарного риска при первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и образование в Сибири.* 2013; 1. URL: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=930](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=930) (дата обращения: 10.01.2018).

## RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATION DEVELOPMENT

R.I. Vorob'ev<sup>1</sup>, E.A. Sharlaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul, Russia;

<sup>2</sup>Altai State University, Barnaul, Russia

e-mail: sharlaeva1@mail.ru

*Cardiovascular diseases remain an urgent problem worldwide. Modern risk-based strategy for the prevention of cardiovascular diseases is the risk factor concept. It is possible to determine the level of total coronary risk, identify high-risk patients and recommend the necessary preventive measures using risk-based prediction methods. The literature describes the risk prediction methods, developed on the basis of epidemiological studies. They indicate the link between risk factors and the occurrence of fatal/non-fatal coronary and other cardiovascular events (Framingham, SCORE, etc.).*

*The article contains information on existing computer programs, which in combination with the main risk factors make it possible to determine the risk of fatal cardiovascular events and to form patient groups in order to select preventive measures of varying intensity. The authors developed a computer program SCORE\_Altai – “Determination of coronary risk using SCORE\_Altai riskometer”. To determine risks during additional medical examination of the population they also launched the “Program for Calculating Risks of Cardiovascular Disease Development (RISK DCAK)”. Taking into account the requirements of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on multispiral computed tomography, the program “Calculation of cardiovascular risk (CORONARY RISK DCAK)” was developed. It aims at early detection of atherosclerotic vascular lesion in working age population. The program integrates information on the availability of all CVD risks and MSCT indicators to choose early preventive recommendations.*

*The developed computer programs are designed for in-hospital and distance-type application. They were tested in prevention and treatment institutions of the Altai Territory. A new version of the computer program SCORE\_Altai was tested on 246 city dwellers, patients of City Hospital № 4. Analysis of cardiovascular complication risks SCORE showed that 6 % of patients had low CVD risks; 61 % – moderate risks, and 33 % belonged to a high-risk group. The formation of groups with different risk levels is necessary to choose preventive measures of varying intensity.*

**Keywords:** cardiovascular diseases, risk factors, risk management, computer programs of coronary risk assessment.

**References**

1. Beaghol R., Beaghol R., Saracci R., Panico S. Cardiovascular diseases: causes, surveillance and prevention. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 1–4.
2. Gosudarstvennyy doklad o sostoyanii zdorov'ya naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2003 godu [State report on the health of the population of the Russian Federation in 2003]. *Zdravookhranenie RF.* 2005; 5: 3–19 (in Russian).
3. Kardiovaskulyarnaya profilaktika. Natsional'nye rekomendatsii. [Cardiovascular prevention. National recommendations]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. Prilozhenie 2.* 2011; 10 (6): 64 (in Russian).
4. Brindle P., Emberson J., Lampe F., Walker M., Whincup P., Fahey T., Ebrahim S. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ.* 2003; 327: 1267.
5. Thomsen T.F., McGee D., Davidsen M., Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int. J. Epidemiol.* 2002; 31 (4): 817–822.
6. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De Backer G. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (11): 987–1003.
7. Boytsov S.A., Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Rogoza A.N., Balakhonova T.V., Urazalina S.Zh., Kotkina T.I., Ternovoy S.K., Saltykova M.M., Sergienko I.V. Problemy vyyavleniya lits s vysokim serdechno-sosudistym riskom i vozmozhnye puti ikh resheniya (chast' I) [Identification of patients with high cardiovascular risk: Problems and possible solutions (Part I)]. *Ateroskleroz i dislipidemia.* 2010; 1: 8–14 (in Russian).
8. Vorob'ev R.I. Formirovanie i vedenie grupp koronarnogo riska pri pervichnoy profilaktike serdechno-sosudistyx zabolevaniy [Formation and management of coronary risk groups in primary prevention of cardiovascular diseases]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2013; 1. Available at: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=930](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=930) (accessed: 10.01.2018) (in Russian).

УДК 616.517:616-073.178:612.143  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11357

## ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ И СЕЗОННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

М.В. Машина, А.С. Нестеров

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

e-mail: mashina\_mv@mail.ru

*Цель исследования.* Изучить особенности суточного профиля АД у больных псориазом в зависимости от клинической формы и сезонности заболевания.

*Материалы и методы.* Обследовано 90 больных псориазом. Всем больным проведено суточное мониторирование артериального давления. Для проверки гипотезы о различии выборок групп больных применяли Mann-Whitney U-test. Результаты представляли в виде медианы, 25 и 75 % квартилей: Me [25 %; 75 %].

*Результаты.* Вульгарная форма псориаза диагностирована у 65 (72 %) обследуемых, псориатический артрит – у 25 (28 %). У 40 (44,5 %) пациентов обострения псориаза возникали независимо от сезона года, у 36 (40 %) чел. – в зимний период и у 14 (15,5 %) чел. – в весенне-летнее время. У 48 (53,3 %) больных определялся I тип псориаза, у 42 (46,7 %) – II тип. Среди больных вульгарной формой псориаза для САД и ДАД чаще встречался патологический профиль pop-dipper – у 26 (40,6 %) и 14 (21,9 %) пациентов соответственно. При псориатическом артрите для САД и ДАД также отмечалось преобладание группы pop-dipper – 12 (50 %) и 11 (42,9 %) больных соответственно. У больных I типом псориаза для САД среди патологических профилей чаще встречался профиль pop-dipper – 17 (36 %) чел. Среди больных II типом псориаза для САД и ДАД преобладала группа pop-dipper – 22 (52,4 %) чел.

*Заключение.* Существует прямая взаимосвязь между тяжестью псориаза и степенью выраженности кардиоваскулярных расстройств. Отсутствие снижения АД в ночное время является клинически важным нарушением, так как оно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** псориаз, суточное мониторирование артериального давления, суточный индекс.

**Введение.** Удельный вес псориаза в общей структуре хронических дерматозов достигает 40 % [1, 2–5]. По данным разных источников, распространенность псориаза среди населения земного шара широко варьирует от 0,1 до 7 % [1, 3–5]. В Российской Федерации зарегистрировано около 2,8 млн больных псориазом, в Европе и США – около 10 млн [1, 6].

В связи с высокой распространенностью, социальной значимостью и ассоциацией кожных проявлений псориаза с поражением других органов и систем необходимы углубленные исследования для уточнения механизмов патогенеза заболевания и его осложнений [7–9]. Если при системных заболева-

ниях разработаны диагностические критерии, позволяющие на ранних этапах выявлять кардиоваскулярные расстройства и проводить их коррекцию, то при псориазе подобные исследования единичны и не дают возможности адекватно контролировать патологические процессы [3, 8, 10, 11].

Изменения сердечно-сосудистой системы усугубляют течение псориаза, что диктует необходимость разработки комплексного метода диагностики, позволяющего проводить динамический контроль эффективности лечения [9, 10, 12].

Маркером сердечно-сосудистых расстройств является изменение уровня артериального давления (АД). Суточное монитори-

рование (СМАД) АД дает возможность точной оценки колебания его уровня. Повышенная вариабельность АД тесно взаимосвязана с ранним повреждением органов-мишеней и рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у больных гипертонией. В связи с этим особый интерес представляет оценка различий между дневным и ночным АД. В клинической практике данным методом считается расчет степени ночного снижения АД – суточного индекса (СИ) [10]. СИ является простым и широко используемым в клинической практике параметром, позволяющим оценить течение и прогноз артериальной гипертензии (АГ) [11].

**Цель исследования.** Изучить особенности суточного профиля АД у больных псориазом в зависимости от клинической формы и сезонности заболевания.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в условиях кожно-венерологического отделения ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер» г. Ульяновска. Обследовано 90 больных псориазом, 59 мужчин и 31 женщина, в возрасте от 20 до 69 лет (средний возраст  $46,60 \pm 13,96$  года). Критериями включения в исследование являлись наличие у пациента вульгарной формы псориаза в прогрессирующей стадии или псориазического артрита (ПА) с подтверждением диагноза при физикальном осмотре; возраст пациента не менее 18 лет. Все пациенты получали стандартную десенсебилизирующую и наружную ГКС-терапию. Критериями исключения были возраст пациента менее 18 лет; псориаз в стационарной или регрессирующей стадии; наличие сахарного диабета. Форма и стадия псориаза определялись в соответствии с отечественной классификацией клинических форм псориаза. Диагностика ПА проводилась согласно международным стандартам CASPAR. Контрольную группу составляли 40 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст  $29,4 \pm 8,2$  года) без указаний на наличие АГ и заболеваний дерматовенерологического профиля.

У всех пациентов, включенных в исследование, на момент поступления в стационар заболевание находилось на прогрессирующей

стадии и высыпания носили распространенный характер. При обследовании пациентов выяснялись их анамнестические данные: общая продолжительность болезни, возраст начала заболевания, периодичность рецидивов псориаза, наличие или отсутствие артропатии, заболевание родственников. Диагноз выставлялся с учетом формы, стадии, сезонности, типа псориаза; для ПА указывался клинико-анатомический вариант суставного синдрома.

Вульгарная форма псориаза диагностировалась при выявлении характерной клинической картины заболевания: патологические элементы четко отграничиваются от здоровой кожи; папулы розовато-красного или насыщенно-красного цвета и неравномерно покрыты серебристо-белыми чешуйками; при поскабливании очагов определяется псориазическая триада характерных феноменов. Прогрессирующая стадия заболевания определялась на основе характерных признаков: периферического роста папул, появления новых высыпаний, наличия анемичной зоны вокруг элементов, интенсивного шелушения. Зимняя форма выставлялась при обострениях псориаза в холодное время года, летняя – летом и смешанная форма – без четкой связи со временем года. Тип псориаза определялся согласно возрасту, в котором происходил дебют дерматоза, и принадлежности к семейному наследованию заболевания. Тип I развивался у больных в возрасте до 40 лет, при этом в анамнезе выявлялось семейное наследование псориаза. Тип II определялся у больных с началом болезни в возрасте старше 40 лет и отсутствием семейного риска развития дерматоза. Всем больным проводился дерматологический и ревматологический осмотр. Для диагностики ПА использовались критерии, предложенные Институтом ревматологии РАМН [3, 5].

Вульгарная форма псориаза была диагностирована у 65 (72 %) обследуемых, ПА – у 25 (28 %). У 40 (44,5 %) пациентов обострения псориаза возникали независимо от сезона, 36 (40 %) пациентов отмечали обострение псориаза в зимний период и 14 (15,5 %) чел. – в весенне-летний. У 48 (53,3 %) больных определялся I тип псориаза, у 42 (46,7 %) чел. –

II тип. Среди больных вульгарным псориазом 31 (47,7 %) чел. отмечал начало болезни до 40 лет, что соответствовало I типу псориаза, 34 (52,3 %) чел. – после 40 лет, что указывало на наличие II типа. Среди пациентов с ПА 17 (68 %) больных отмечали начало болезни до 40 лет (I тип), 8 (32 %) больных – после 40 лет (тип II).

В соответствии с целью работы проводилось СМАД. СМАД осуществлялось у больных в течение 24 ч в условиях свободного двигательного режима с интервалами между регистрациями в 15 мин в период бодрствования и 30 мин в период сна. Использовалась портативная система АВРМ Meditech (Венгрия).

СМАД проводилось в условиях стационарного режима, что позволяло использовать при расчете фиксированные пассивный период (с 22 до 6 ч) и бодрствование, или активный период (с 6 до 22 ч). Анализировались усредненные показатели систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего АД (АДСр) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 24 ч и более короткие периоды (активный и пассивный периоды). При проведении исследования определялся СИ (отношение среднесуточных показателей к средненочным), или степень ночного снижения АД и частоты пульса. В зависимости от степени

ночного снижения АД выделялись следующие группы больных: dipper – лица с нормальным снижением АД в ночные часы (на 10–22 %), non-dipper – лица с недостаточным ночным снижением АД (<10 %), over-dipper – лица с чрезмерным ночным падением АД (>22 %), night-peaker – лица с ночной гипертонией, у которых ночное АД превышало дневное и суточный индекс принимал отрицательное значение.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерных программ Statistica 8.0. Использовались непараметрические методы статистического анализа. Для проверки гипотезы о различии выборок групп больных применялся Mann–Whitney U-test. Результаты представлялись в виде медианы, 25 и 75 % квартилей: Me [25 %; 75 %]. Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности более 95 % ( $p < 0,05$ ). Нормальность распределения признака определялась с использованием вероятностного калькулятора программы Statistica 8.0.

**Результаты и обсуждение.** В зависимости от степени ночного снижения АД все больные псориазом были разделены на четыре группы в зависимости от СИ отдельно для САД, ДАД, АДСр (табл. 1, 2).

Таблица 1

**Распределение больных по суточному индексу САД при клинических формах псориаза**

Тип суточного профиля		Вульгарный псориаз (n=65)	Псориазический артрит (n=25)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	31 (46,9) <sup>p</sup>	11 (42,9)	29 (73,1)
	Me [25 %; 75 %]	15,9 [13,94; 17,34] <sup>p</sup>	14,4 [10,37; 15,5]	12,6 [11,82; 14,57]
Non-dipper	n (%)	26 (40,6)	12 (50)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	5,4 [2,07; 7,58]	0,4 [0; 9,47]	4,6 [1,57; 9,77]
Night-peaker	n (%)	8 (12,5)	2 (7,1)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-14,1 [-32,1; -5,5]	-1,4 [-1,38; -1,38]	-0,67 [-0,81; -0,52]
Over-dipper	n (%)	-	-	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-	-	27,6 [26,33; 28,86]

**Примечание.**  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

Таблица 2

## Распределение больных по суточному индексу ДАД при клинических формах псориаза

Тип суточного профиля		Вульгарный псориаз (n=65)	Псориатический артрит (n=25)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	31 (46,8)	11 (42,9)	20 (50)
	Me [25 %; 75 %]	16,3 [13,5; 18,4]	14,5 [12,14; 16,73]	15,8 [14,37; 16,75]
Non-dipper	n (%)	14 (21,9)	11 (42,9)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	5,3 [0,94; 6,74]	0,1 [0; 2,8] <sup>p</sup>	9,3 [3,18; 9,82]
Night-peaker	n (%)	6 (9,4)	-	3 (7,7 %)
	Me [25 %; 75 %]	-6,5 [-16,30; -1,12]	-	-11,4 [-12,3; -10,39]
Over-dipper	n (%)	14 (21,9)	3 (14,2)	12 (30,8)
	Me [25 %; 75 %]	22,4 [21,02; 30,49]	23,5 [20,52; 26,44]	26,6 [23,9; 32,6]

**Примечание.**  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

Среди больных вульгарной формой псориаза для САД и ДАД чаще встречался патологический профиль non-dipper – у 26 (40,6 %) и 14 (21,9 %) пациентов соответственно. При ПА для САД и ДАД также отмечалось преобладание профиля non-dipper – у 12 (50 %) и 11 (42,9 %) больных соответственно.

Среди больных псориазом для АДСр наибольшее количество больных отмечалось с профилем non-dipper – 18 (28,1 %) чел. с вульгарным псориазом и 10 (41,9 %) чел. с ПА (табл. 3). Несмотря на отсутствие статистической значимости, обращало на себя внимание значительное увеличение группы non-dipper среди больных ПА.

Отсутствие снижения АД в ночное время является характерным признаком дисбаланса симпатической и парасимпатической активности, а также клинически значимым признаком повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений у больных псориазом.

По данным С.Г. Ткаченко и соавт., при псориазе хронические денервационные процессы приводят к дисфункции эндотелия, видимой при электронно-микроскопическом исследовании структуры псориатической папулы [9]. Отсутствие ночного снижения АД при псориазе указывает на преобладание активности симпатического отдела нервной системы, что ухудшает эндоневральный кровоток.

Таблица 3

## Распределение больных по суточному индексу АДСр при клинических формах псориаза

Тип суточного профиля		Вульгарный псориаз (n=65)	Псориатический артрит (n=25)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	35 (53,1)	11 (44,8)	29 (73,1)
	Me [25 %; 75 %]	14,4 [13,58; 18,24]	15,1 [11,9; 16,9]	13,8 [12,8; 14,9]
Non-dipper	n (%)	18 (28,1)	10 (41,9)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	4,1 [1,13; 6,45]	0,9 [0; 8,2]	4,2 [2,21; 6,24]
Night-peaker	n (%)	6 (9,4)	2 (7,1)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-3,8 [-18,1; -3,6]	-0,6 [-0,57; -0,57]	-4,6 [-5,18; -4,07]
Over-dipper	n (%)	6 (9,4)	2 (7,1)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	24,3 [20,1; 25,1]	21,5 [21,47; 21,47]	30,7 [22,41; 32,56]

**Примечание.** Анализ различий проводился непараметрическими методами.

Анализ СИ для САД и ДАД при I и II типе псориаза выявил увеличение доли больных с профилем non-dipper по сравнению с контрольной группой (табл. 4, 5). При этом средние значения СИ в группе non-dipper при I и II типах псориаза оставались без выра-

женных отличий между собой и по сравнению с контрольной группой.

Анализ значений СИ для ДАД не выявил статистически значимых отличий между контрольной группой и больными псориазом I и II типов (табл. 5).

Таблица 4

**Распределение больных по суточному индексу САД в зависимости от типа псориаза**

Тип суточного профиля		Тип I (n=48)	Тип II (n=42)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	29 (60)	12 (28,6) <sup>p</sup>	29 (73,1)
	Me [25 %; 75 %]	15,9 [13,94; 17,34] <sup>p</sup>	12,9 [10,4; 15,5]	12,6 [11,82; 14,57]
Non-dipper	n (%)	17 (36)	22 (52,4)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	2,1 [0,39; 7,30]	4,9 [1,34; 8,93]	4,6 [1,57; 9,77]
Night-peaker	n (%)	2 (4)	8 (19)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-42 [-42,0; -42,0]	-5,1 [-14,03; 3,30]	-0,7 [-0,81; -0,52]
Over-dipper	n (%)	-	-	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-	-	27,6 [26,33; 28,86]

**Примечание.**  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

Таблица 5

**Распределение больных по суточному индексу ДАД в зависимости от типа псориаза**

Тип суточного профиля		Тип I (n=48)	Тип II (n=42)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	19 (40)	22 (52,4)	20 (50)
	Me [25 %; 75 %]	16,5 [13,5; 18,8]	15,2 [12,14; 16,9]	15,8 [14,37; 16,75]
Non-dipper	n (%)	12 (24)	14 (33,3)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	2,6 [0; 5,44]	0,9 [0; 6,99]	9,3 [3,18; 9,82]
Night-peaker	n (%)	2 (4)	4 (9,5)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-6,5 [-6,48; -6,50]	-8,7 [-16,35; -1,12]	-11,4 [-12,30; 10,39]
Over-dipper	n (%)	15 (32)	2 (4,8)	12 (30,8)
	Me [25 %; 75 %]	23,5 [21,2; 28,5]	20,4 [20,44; 20,44]	26,6 [23,9; 32,6]

При II типе псориаза для АДСр отмечался рост больных с патологическими профилями non-dipper и night-peaker – 16 (38,1 %) и 6 (14,3 %) чел. соответственно (табл. 6). Выраженный подъем АД в ночные часы по сравнению с дневным обусловлен формирующимися хроническими денервационными процессами адренорецепторов гладких мышц

сосудов к медиаторам вегетативной нервной системы. В.В. Чикин и соавт. сообщают об изменениях структуры и функции нервных волокон, обусловленных поражением эндоневральных сосудов. Причем патологические изменения в сосудах сохраняются при нормализации структуры эпидермиса, с наступлением ремиссии псориаза [2].

Таблица 6

## Распределение больных по суточному индексу АДСр в зависимости от типа псориаза

Тип суточного профиля		Тип I (n=48)	Тип II (n=42)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	25 (52)	20 (47,6)	29 (73,1)
	Me [25 %; 75 %]	17,2 [13,85; 18,60] <sup>p1p2</sup>	13,2 [11,23; 16,90]	13,8 [12,8; 14,9]
Non-dipper	n (%)	13 (28)	16 (38,1)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	2,2 [0; 6,45]	2,8 [0,56; 8,59]	4,2 [2,21; 6,24]
Night-peaker	n (%)	2 (4)	6 (14,3)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-3,8 [-3,78; -3,80]	-3,6 [-18,10; -0,57]	-4,6 [-5,18; -4,07]
Over-dipper	n (%)	8 (16)	-	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	22,9 [20,78; 24,73]	-	30,7 [22,41; 32,56]

**Примечание.** p1<0,05 при сравнении с контрольной группой; p2<0,05 при сравнении групп больных псориазом I и II типа.

Анализ СИ для САД, ДАД и АДСр у больных псориазом выявил, что при всех видах сезонного обострения дерматоза отмечалось увеличение количества больных с патологическим типом non-dipper по сравнению с контрольной группой. Особенно высокий рост количества больных с типом non-dipper

наблюдался при смешанной форме псориаза по сравнению с контрольной группой. При этом отмечалось статистически значимое отличие СИ для САД в группе non-dipper между весенне-летней и зимней формами псориаза (табл. 7).

Таблица 7

## Распределение больных по суточному индексу САД в зависимости от сезонного обострения псориаза

Тип суточного профиля		Весенне-летняя форма (n=14)	Зимняя форма (n=36)	Смешанная форма (n=40)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	6 (42,9)	23 (63,2)	12 (30) <sup>p2</sup>	29 (73,1)
	Me [25 %; 75 %]	15,2 [10,21; 17,36]	14,3 [13,44; 15,93]	16,3 [13,67; 17,34]	12,6 [11,82; 14,57]
Non-dipper	n (%)	6 (42,9)	10 (26,3)	24 (60) <sup>p2</sup>	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	8,9 [5,44; 9,94] <sup>p1</sup>	7,3 [4,44; 7,50]	1,7 [0; 5,57]	4,6 [1,57; 9,77]
Night-peaker	n (%)	2 (14,2)	3 (10,5)	4 (10)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-1,3 [-1,38; 1,38]	-5,0 [-5,87; -5,14]	-32,1 [-42,6; 22,2]	-0,7 [-0,81; 0,52]
Over-dipper	n (%)	-	-	-	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-	-	-	27,6 [26,33; 28,86]

**Примечание.** p1<0,05 при сравнении групп больных псориазом весенне-летней и зимней форм; p2<0,05 при сравнении группы больных смешанным псориазом и контрольной группы.

Обращает на себя внимание увеличение количества больных с профилем non-dipper при смешанной форме псориаза в группе САД по сравнению с группами ДАД. Для

САД профиль non-dipper при смешанной форме псориаза встречался у 24 (60 %) больных, для ДАД – у 18 (54 %) (табл. 8).

Таблица 8

**Распределение больных по суточному индексу ДАД  
в зависимости от сезонного обострения псориаза**

Тип суточного профиля		Весенне-летняя форма (n=14)	Зимняя форма (n=36)	Смешанная форма (n=40)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	8 (57,2)	20 (57,9)	12 (30)	20 (50)
	Me [25 %; 75 %]	12,8 [11,70; 14,14]	16,7 [13,5; 18,4]	16,4 [15,23; 19,17]	15,8 [14,37; 16,75]
Non-dipper	n (%)	2 (14,3)	6 (15,8)	18 (54)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	0,1 [0,11; 0,11]	5,4 [2,88; 6,99]	0,9 [0; 5,29]	9,3 [3,18; 9,82]
Night-peaker	n (%)	-	2 (5,3)	4 (10)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-	-1,1 [-1,12; -1,12]	-11,4 [-16,35; 6,48]	-11,4 [-12,3; 10,39]
Over-dipper	n (%)	4 (28,5)	8 (21)	6 (15)	12 (30,8)
	Me [25 %; 75 %]	23,5 [20,52; 26,40]	21,7 [20,73; 23,52]	30,5 [21,30; 31,42]	26,6 [23,9; 32,6]

**Примечание.** Анализ различий проводился непараметрическими методами.

При смешанной форме для САД по сравнению с АДСр также наблюдалось увеличение количества больных с профилем non-

dipper. Для АДСр профиль non-dipper при смешанной форме псориаза встречался у 20 (50 %) больных (табл. 9).

Таблица 9

**Распределение больных по суточному индексу АДСр  
в зависимости от сезонного обострения псориаза**

Тип суточного профиля		Весенне-летняя форма (n=14)	Зимняя форма (n=36)	Смешанная форма (n=40)	Контрольная группа (n=40)
Dipper	n (%)	8 (57,14)	24 (68,4)	12 (30)	29 (73,1)
	Me [25 %; 75 %]	12,1 [11,56; 15,56]	16,9 [13,58; 17,85] <sup>p</sup>	15,1 [12,86; 18,24]	13,8 [12,8; 14,9]
Non-dipper	n (%)	2 (14,3)	8 (21)	20 (50)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	8,5 [8,49; 8,49]	4,1 [1,42; 7,68]	1,6 [0; 4,55]	4,2 [2,21; 6,24]
Night-peaker	n (%)	2 (14,3)	2 (5,3)	4 (10)	3 (7,7)
	Me [25 %; 75 %]	-0,6 [-0,57; -0,57]	-3,6 [-3,6; -3,6]	-10,9 [-18,10; -3,78]	-4,6 [-5,18; -4,07]
Over-dipper	n (%)	2 (14,26)	2 (5,3)	4 (10)	5 (11,5)
	Me [25 %; 75 %]	21,5 [21,47; 21,47]	20,1 [20,09; 20,09]	24,7 [24,33; 25,13]	30,7 [22,41; 32,56]

**Примечание.** p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

Преобладание патологического профиля non-dipper при смешанном сезонном течении псориаза может быть связано со стойким действием цитокинов, приводящим к пролиферативным изменениям в коже и патологическому ангиогенезу. При этом микроангиопатия и тканевая гипоксия развиваются как в коже, так и в нервных волокнах. Стойкая денервация в свою очередь сопровождается дисбалансом между симпатическими и парасимпатическими влияниями на тонус сосудов и миокард.

Таким образом, при псориазе обнаружено увеличение группы больных с патологическими профилями non-dipper и night-peaker. Отсутствие снижения АД в ночное время является характерным признаком дисбаланса вегетативной нервной системы, состоящего в преобладании симпатической иннервации ночью. Данный факт подтверждает теорию синдрома вегетативной дисфункции при псориазе, причем с преобладанием симпатикотонии. С.Е. Griffiths и соавт. показали, что одновременное длительное действие медиаторов воспаления при псориазе приводит к устойчивой длительной вазоконстрикции и денервационным процессам [7]. То есть вазоконстрикция является не только микроскопическим фактом образования структуры псориазической бляшки, но и общим патогенетическим звеном дерматоза. По данным Р.Е. Drawz и соавт., выраженный подъем АД в ночное время является результатом поражения эндоневральных сосудов, приводящего

к структурно-функциональным расстройствам нервных волокон [11].

При анализе по стадиям псориаза установлено увеличение количества больных в группе non-dipper при ПА, II типе псориаза и всесезонном течении дерматоза. По мнению Gurcharan Singh и соавт., полиморбидность чаще встречается у больных с тяжелыми формами псориаза, нуждающихся в системной терапии [8]. При смешанной форме псориаза наличие стойких высыпаний как на открытых, так и на закрытых участках кожного покрова приводит к затруднениям в социальных контактах, появлению резистентности к проводимой терапии и развитию побочных эффектов от длительной местной терапии. При ПА наличие болевого синдрома, контрактур и тяжелых деформаций суставов обуславливает стойкую утрату трудоспособности и раннюю инвалидизацию пациентов. Возникновение ПА в молодом возрасте имеет неблагоприятные последствия в виде временной и стойкой нетрудоспособности, приводит к развитию физического и психологического дискомфорта. Начало псориаза в возрасте старше 40 лет создает трудности в корректном медикаментозном лечении вследствие наличия коморбидности и возрастных изменений.

**Заключение.** Псориаз сопровождается преобладанием среди больных патологического суточного профиля артериального давления: non-dipper при ПА, II типе и смешанном внесезонном течении; night-peaker – при II типе.

## Литература

1. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2012; 5: 20–29.
2. Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Минаева А.А. Патогенетические аспекты лечения больных псориазом. Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 5: 86–90.
3. Смирнова Л.М., Кочергин Н.Г., Бидалова У.Г. Псориаз головы и качество жизни. Consilium Medicum. 2010; 2: 48–52.
4. Якубович А.И., Новицкая Н.Н. Псориаз и качество жизни: психосоматические аспекты. Consilium Medicum. 2010. 3: 21–24.
5. Хобейш М.М. Псориаз и качество жизни. Медицинский вестник. 2006; 38: 12–30.
6. Кубанов А.А., Минеева А.А. Молекулярно-генетические исследования предрасположенности к развитию псориаза среди населения Российской Федерации: изучение полиморфизмов генов TNFAIP3, TNIP1, TYK2 и REL. Вестник дерматологии и венерологии. 2014; 5: 73–80.
7. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007; 370: 263–271.
8. Gurcharan Singh, Simran Pal Singh Aneja. Cardiovascular comorbidity in psoriasis. Indian Journal of Dermatology. 2011; 56 (6): 553–556.

9. Ткаченко С.Г., Беловол А.Н., Кондрашова В.Б., Береговая А.А., Рыжкова Н.А., Штыров И.Н. Анализ международного опыта изучения коморбидности псориаза и метаболического синдрома. Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. 2011; 2 (41): 29–35.
10. Pickering T.G., Hall J.E., Apple L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111 (5): 697–716.
11. Drawz P.E., Abdalla M., Rahman M. Blood pressure measurement: clinic, home, ambulatory and beyond. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 60 (30): 449–462.
12. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. Москва: Гэотар-Медиа; 2009. 176.
13. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Москва: Бинорм; 2014. 341.

## PECULIARITIES OF DAILY BLOOD PRESSURE PROFILE IN PATIENTS WITH PSORIASIS ACCORDING TO CLINICAL FORM AND SEASONAL PREVALENCE

M.V. Mashina, A.S. Nesterov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: mashina\_mv@mail.ru

*The objective of the paper is to study the peculiarities of daily blood pressure profile in patients with psoriasis, according to clinical form and seasonal prevalence.*

*Materials and Methods. The trial enrolled 90 patients with psoriasis. All patients underwent daily monitoring of blood pressure. Mann-Whitney U-test was used to test the hypothesis on the difference in the sample groups. The results were presented as medians, 25 % and 75 % quartiles: Me [25 %; 75 %].*

*Results. Vulgar psoriasis was diagnosed in 65 (72 %) of the subjects, psoriatic arthritis in 25 (28 %). In 40 (44.5 %) patients, aggravation of psoriasis occurred regardless of the season, in 36 (40 %) patients they were more evident in winter and in 14 (15.5 %) patients – in spring-and-summer time. Type I psoriasis was determined in 48 (53.3 %) patients, type II was found in 42 (46.7 %) subjects. Patients with vulgar psoriasis demonstrated non-dipper pathology for SBP and DBP, namely in 26 (40.6 %) and 14 (21.9 %) patients, respectively. The prevalence of non-dipper group was also observed in psoriatic arthritis for SBP and DBP: 12 (50 %) and 11 (42.9 %) patients, respectively. Patients with type I psoriasis for SBP were more likely to have a non-dipper profile, namely, 17 (36 %) patients. Non-dipper group prevailed in patients with type II psoriasis for SBP and DBP, namely 22 (52.4 %) patients.*

*Conclusion. There is direct correlation between psoriasis severity and intensity of cardiovascular disorders. Absence of blood pressure decrease at night is a clinically important disorder, as it is associated with increased cardiovascular risk.*

**Keywords:** psoriasis, daily monitoring of blood pressure, daily index.

### References

1. Znamenskaya L.F., Melekhina L.E., Bogdanova E.V., Mineeva A.A. Zabollevaemost' i rasprostranennost' psoriaza v Rossiyskoy Federatsii [Psoriasis: Morbidity and prevalence rates in the Russian Federation]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2012; 5: 20–29 (in Russian).
2. Chikin V.V., Znamenskaya L.F., Minaeva A.A. Patogeneticheskie aspekty lecheniya bol'nykh psoriazom [Pathogenetic aspects of treating patients with psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014; 5: 86–90 (in Russian).
3. Smirnova L.M., Kochergin N.G., Bilalova U.G. Psoriaz golovy i kachestvo zhizni [Head psoriasis and quality of life]. *Consilium Medicum*. 2010; 2: 48–52 (in Russian).
4. Yakubovich A.I., Novitskaya N.N. Psoriaz i kachestvo zhizni: psichosomaticheskie aspekty [Psoriasis and quality of life: psychosomatic aspects]. *Consilium Medicum*. 2010. 3: 21–24 (in Russian).

5. Khobeysh M.M. Psoriaz i kachestvo zhizni [Psoriasis and quality of life]. *Meditinskiy vestnik*. 2006; 38: 12–30 (in Russian).
6. Kubanov A.A., Mineeva A.A. Molekulyarno-geneticheskie issledovaniya predispolozhennosti k razvitiyu psoriaza sredi naseleniya Rossiyskoy Federatsii: izuchenie polimorfizmov genov TNFAIP3, TNIP1, TYK2 i REL [Molecular and genetic studies of predisposition to psoriasis development among the population of the Russian Federation: study of TNFAIP3, TNIP1, TYK2 and REL genes polymorphisms]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2014; 5: 73–80 (in Russian).
7. Griffiths C.E., Barker J.N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370: 263–271.
8. Gurcharan Singh, Simran Pal Singh Aneja. Cardiovascular comorbidity in psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*. 2011; 56 (6): 553–556.
9. Tkachenko S.G., Belovol A.N., Kondrashova V.B., Beregovaya A.A., Ryzhkova N.A., Shtyrov I.N. Analiz mezhdunarodnogo opyta izucheniya komorbidnosti psoriaza i metabolicheskogo sindroma [Analysis of the international experience: studying psoriasis and metabolic syndrome comorbidity]. *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*. 2011; 2 (41): 29–35 (in Russian).
10. Pickering T.G., Hall J.E., Apple L.J., Falkner B.E., Graves J., Hill M.N. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005; 111 (5): 697–716.
11. Drawz P.E., Abdalla M., Rahman M. Blood pressure measurement: clinic, home, ambulatory and beyond. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012; 60 (30): 449–462.
12. Tkacheva O.N., Vertkin A.L. *Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya* [Diabetic autonomic neuropathy]. Moscow: Geotar-Media; 2009. 176 (in Russian).
13. Adaskevich V.P. *Diagnosticheskie indeksy v dermatologii* [Diagnostic indices in dermatology]. Moscow: Binorm; 2014. 341 (in Russian).

УДК 612.13+616-035.82/.85  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11358

## СКРИНИНГ СЕРДЦА И КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ ДИСТОНИИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.А. Артеменков

ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет», г. Череповец, Россия

e-mail: basis@live.ru

*В работе показано, что нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу (НЦД ГТ) относится к дизрегуляторным расстройствам и связана с нарушением приспособления организма к условиям окружающей среды. Для немедикаментозной коррекции проявлений НЦД ГТ используются различные методики физического воспитания и средства адаптивной физической культуры. Однако по-прежнему остается актуальной разработка новых, более эффективных методов нормализации вегетативных дисфункций.*

*Цель исследования – изучение функционального состояния сердца, разработка и апробация эффективной методики коррекции нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу у студентов I курса в процессе обучения.*

*Материалы и методы. Проведен скрининг сердца у 92 студентов 18–21 года (46 юношей и 46 девушек) с применением компьютерной системы «Кардиовизор». Обследовано 100 студентов I курса 17–18 лет. В экспериментальную группу вошли 25 юношей и 25 девушек, имеющих диагноз НЦД ГТ, которые 3 раза в неделю в течение одного месяца посещали комплекс реабилитационных мероприятий, включающих аэробно-силовую тренировку и дарсонвализацию области головы. В контрольную группу вошло такое же количество юношей и девушек, занимающихся общеспортивной подготовкой. Аэробная тренировка, включающая велозергометрическую нагрузку мощностью 1 Вт/кг, проходила в течение 5 мин. После 5 мин восстановления проводилась 5–10-минутная силовая гимнастика. В качестве отягощения в упражнениях юноши использовали гантели массой 6 кг, а девушки – 2,5 кг. Гимнастический комплекс включал жим гантелей стоя, приседания, наклоны с гантелями, попеременное сгибание и разгибание в локтевых суставах рук с гантелями, выпады вперед с гантелями и подъемы на носках с гантелями. Дарсонвализацию волосистой части головы проводили в течение 5 мин с помощью портативного аппарата «Спарк-СТ-117» согласно руководству по эксплуатации. Общий курс физиотерапии составил 10 процедур. В качестве критериев оценки состояния здоровья студентов использовали следующие показатели: частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, индекс Робинсона, адаптационный потенциал системы кровообращения, коэффициент Хильдебранта, уровень функционального состояния. Статистическую обработку полученных данных проводили по t-критерию Стьюдента.*

*Результаты. Предпороговые нарушения в работе сердца имели больше половины юношей (52,2 %) и 34,8 % обследованных девушек. У 4,3 % юношей выявлен индекс миокарда выше 27 %. После коррекции у юношей I курса уменьшились до уровня нормы частота сердечных сокращений и артериальное давление. Улучшились показатели кардиогемодинамики на фоне снижения напряжения адаптационных процессов. Уровень функционального состояния повысился с  $0,34 \pm 0,04$  до  $0,62 \pm 0,03$  усл. ед. У группы девушек после месячной программы реабилитации пульс уменьшился на 10,5 %. Систолическое и диастолическое артериальное давление понизилось соответственно на 7,9 и 7,7 мм рт. ст. при удовлетворительном уровне адаптации. Положительный эффект сочетанной аэробно-силовой тренировки и дарсонвализации связан с благоприятным влиянием физических факторов на нервно-вегетативную регуляцию функций организма студентов.*

*Заключение. Выявлены гендерные различия значений индекса миокарда в обследуемых группах студентов. Включение в программу реабилитации циклической физической нагрузки в виде пятиминутной велозергометрии, упражнений силовой гимнастики и дарсонвализации головы способствует заметному улучшению показателей сердечно-сосудистой системы у лиц с НЦД ГТ.*

**Ключевые слова:** скрининг сердца, нейроциркуляторная дистония, аэробно-силовая тренировка, дарсонвализация, реабилитация.

**Введение.** По характеру патофизиологических изменений нейроциркуляторную дистонию по гипертоническому типу (НЦД ГТ) можно отнести к дизрегуляторным расстройствам, которые связаны с дезинтеграцией физиологических механизмов деятельности нервной системы. В основе патогенеза НЦД ГТ лежат нарушения приспособления организма к окружающей среде, в ходе которых происходит формирование и развитие дезадаптивных реакций [1, 2].

Вегетативная дизрегуляция функций особенно быстро развивается в начальный период адаптации студентов к новым условиям обучения в вузе и может стать причиной многих заболеваний. В связи с этим возникает необходимость ее своевременной коррекции. В литературе имеются данные о разработке методики физического воспитания учащихся специальной медицинской группы с синдромом вегетативной дисфункции [3]. Обоснована целесообразность использования средств адаптивной физической культуры в лечении пациентов с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу [4].

**Цель исследования.** Изучение функционального состояния сердца, разработка и апробация эффективной методики коррекции нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу у студентов I курса в процессе обучения.

**Материалы и методы.** На первом этапе исследования в рамках диспансеризации студентов на базе БУЗ ВО «Городская поликлиника № 1» была проведена оценка функционального состояния сердца с последующим дисперсионным анализом. Обследовано 92 студента 18–21 года (46 юношей и 46 девушек) с применением компьютерной системы «Кардиовизор» (экспресс-оценка состояния сердца по ЭКГ-сигналам от конечностей). Исходно определялся показатель «Миокард» по рангу клинической интерпретации. Оценка показателя «Миокард» осуществлялась следующим образом: <15 % – норма; от 15 до 27 % – пограничное состояние; >27 % – патология.

С учетом экспресс-оценки функционального состояния миокарда, анализа медицин-

ских карт амбулаторного больного (форма № 025/у-04) на втором этапе работы было отобрано 100 студентов I курса 17–18 лет, из которых были сформированы две сопоставимые по возрасту и полу группы учащихся. В экспериментальную группу вошли 25 юношей и 25 девушек, страдающих нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу, которые, кроме общеразвивающих занятий, 3 раза в неделю в течение одного месяца посещали разработанный комплекс реабилитационных мероприятий. В контрольную группу вошли 25 юношей и 25 девушек, занимающихся общефизической подготовкой на уроках физической культуры.

Частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление систолическое (АДс) и артериальное давление диастолическое (АДд) у испытуемых фиксировались осциллометрическим методом с помощью полуавтоматического измерителя артериального давления UA-703 по методике Короткова. Нарушение механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) определялось по индексу Робинсона (ИР), а напряжение механизмов адаптации – по величине адаптационного потенциала системы кровообращения (АП). Тонус вегетативной нервной системы оценивался по значению коэффициента Хильдебранта (Q).

Корректирующая методика реабилитации студентов с НЦД ГТ включала 5-минутную аэробную тренировку мощностью нагрузки 1 Вт/кг на велоэргометре фирмы MONARK. После проведения дозированной велоэргометрии обследуемые отдыхали в течение 5 мин, а затем выполняли комплекс силовой гимнастики, включающий в себя последовательное выполнение 6 силовых упражнений: 1) жим гантелей стоя; 2) приседания с гантелями; 3) наклоны с гантелями; 4) попеременное сгибание и разгибание в локтевых суставах рук с гантелями; 5) выпады вперед с гантелями; 6) подъемы на носках с гантелями. В качестве отягощения юноши использовали гантели массой 6 кг, девушки – 2,5 кг. Дозировка каждого упражнения составляла 8–10 раз. Затем после 5-минутного восстановления проводилась дарсонвализация области головы с помощью портативного аппа-

рата «Спарк СТ-117» согласно приложенной инструкции. Продолжительность сеанса – 5 мин. Общий курс – 10 процедур.

После месячного курса реабилитации у студентов вновь определяли показатели ССС, вегетативного статуса и уровень функционального состояния (УФС) организма. Достоверность наблюдаемых различий проверяли

с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** На начальном этапе изучения здоровья студентов проведена экспресс-оценка состояния сердца обучающихся. Сравнительный анализ индекса миокарда выявил гендерные различия в значениях у обследуемых студентов (табл. 1).

Таблица 1

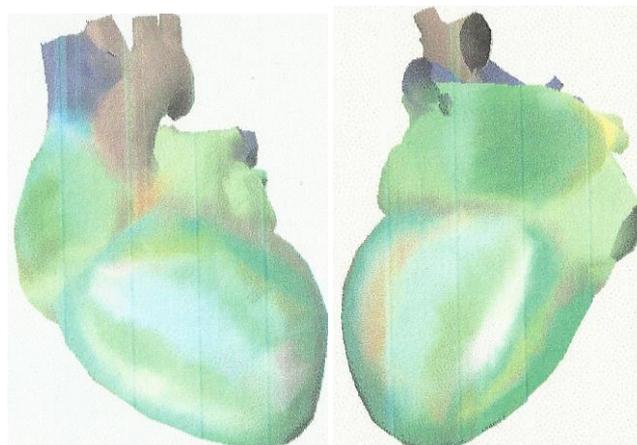
**Распределение показателя индекса миокарда у студентов по рангу клинической интерпретации, %**

Индекс миокарда	Юноши (n=46)	Девушки (n=46)
<15 %	43,5	65,2*
15–27 %	52,2	34,8*
>27 %	4,3	0

**Примечание.** \* – значимые различия критерия Фишера при  $p \leq 0,05$  в сравнении с данными показателями у юношей.

Из представленных данных видно, что индекс миокарда у 43,5 % юношей и 65,2 % девушек соответствует норме ( $\varphi_{эмп}=2,10$ ;  $p \leq 0,05$ ). На картограмме при этом визуально

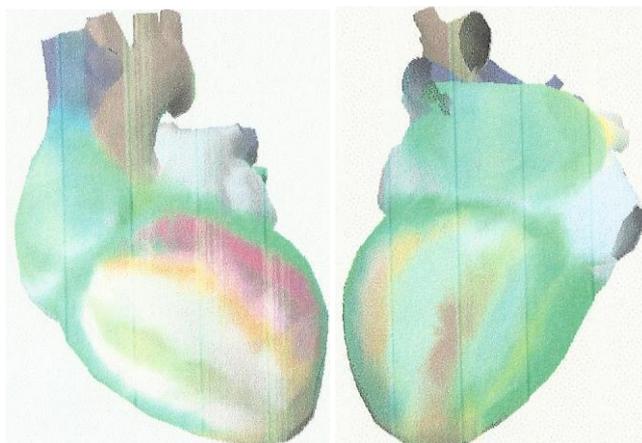
можно увидеть преобладание зеленого цвета, что свидетельствует об отсутствии патологических изменений в работе сердца (рис. 1).



**Рис. 1.** «Портрет сердца» с ИМ<15 %, картограмма имеет зеленый цвет

Предпороговые нарушения в работе сердца имеют больше половины юношей (52,2 %) и 34,8 % обследуемых девушек ( $\varphi_{эмп}=1,68$ ;  $p \leq 0,05$ ). Эти студенты находятся в пограничном состоянии между нормой и па-

тологией и образуют группу риска по заболеваниям ССС. У них могут выявляться умеренные изменения процесса реполяризации желудочков и депполяризации предсердий (рис. 2).



**Рис. 2.** Выраженная форма нарушения работы сердца (ИМ 15–27 %).  
«Портрет сердца» с характерным преобладанием красных тонов

Следует обратить внимание на то, что по данным скрининга патологии ССС среди юношей в 4,3 % случаев выявляются лица, индекс миокарда у которых  $>27\%$ , что свидетельствует о значимых дисперсионных отклонениях от нормы, наличии ишемических изменений в сердечной мышце с характерным «портретом сердца».

Результаты оценки эффективности коррекции функциональных нарушений у юношей I курса показали существенное улучшение определяемых параметров (табл. 2). Уменьшились показатели ЧСС и артериального давления крови до уровня нормы. Отмечалась нормализация механизмов регуляции

ССС (ИР составил  $94,50 \pm 1,84$  усл. ед.), снизился уровень напряжения механизмов адаптации, произошло ослабление симпатических влияний на сердце и сосуды.

В качестве критерия эффективности разработанной методики реабилитации рассмотрим изменение уровня функционального состояния участников образовательного процесса. Следует отметить, что у юношей I курса до коррекции уровень функционального состояния был низкий ( $0,34 \pm 0,04$  усл. ед.), а после проведения коррекционной работы – средний ( $0,62 \pm 0,03$  усл. ед.;  $p < 0,001$ ). В контрольной группе мы не выявили существенного изменения УФС ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2

**Значения функциональных показателей юношей I курса экспериментальной и контрольной групп (M±m)**

Показатель	Экспериментальная группа (n=25)		Контрольная группа (n=25)	
	До	После	До	После
ЧСС, уд./мин	89,40±2,92	75,60±1,24***	88,60±1,81	82,90±2,15
АДс, мм рт. ст.	141,00±1,85	128,50±1,98***	141,50±1,74	136,00±1,76
АДд, мм рт. ст.	80,1±1,2	71,30±1,37***	79,40±0,97	76,00±1,41
ИР, усл. ед.	108,00±2,74	94,50±1,84***	109,60±2,58	101,60±3,05
АП, баллы	2,50±0,08	2,00±0,05***	2,60±0,08	2,30±0,07
Q, усл. ед.	4,50±0,23	3,70±0,12**	4,50±0,22	4,00±0,14
УФС, усл. ед.	0,34±0,04	0,62±0,03***	0,37±0,03	0,47±0,47

**Примечание.** \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Проведенное исследование позволяет также достаточно адекватно оценить направленность изменений вегетососудистых реакций под воздействием разработанной реабилитационной программы и у девушек I курса. Согласно результатам сравнительного анализа до проведения корректирующих занятий значение ЧСС у студенток было вы-

ше физиологической нормы и составляло  $88,10 \pm 1,34$  уд./мин (табл. 3).

После месячной программы реабилитации показатель достоверно снизился до  $79,70 \pm 1,27$  уд./мин ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о позитивных изменениях модулирующих нейроэндокринных влияний на деятельность сердца.

Таблица 3

**Значения функциональных показателей у девушек I курса экспериментальной и контрольной групп ( $M \pm m$ )**

Показатель	Экспериментальная группа (n=25)		Контрольная группа (n=25)	
	До	После	До	После
ЧСС, уд./мин	$88,10 \pm 1,34$	$79,70 \pm 1,27^{***}$	$88,40 \pm 2,06$	$83,40 \pm 1,61$
АДс, мм рт. ст.	$135,30 \pm 1,94$	$127,40 \pm 1,45^{**}$	$133,80 \pm 1,64$	$129,90 \pm 1,32$
АДд, мм рт. ст.	$77,40 \pm 2,09$	$69,7 \pm 1,1^{**}$	$78,20 \pm 2,14$	$73,80 \pm 1,51$
ИР, усл. ед.	$103,00 \pm 1,78$	$96,60 \pm 2,22^*$	$105,2 \pm 2,9$	$97,60 \pm 2,94$
АП, баллы	$2,30 \pm 0,06$	$2,00 \pm 0,05^{***}$	$2,60 \pm 1,18$	$2,20 \pm 0,11$
Q, усл. ед.	$4,70 \pm 0,17$	$4,10 \pm 0,12^{***}$	$4,90 \pm 0,13$	$4,7 \pm 0,1$
УФС, усл. ед.	$0,49 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,03^{***}$	$0,47 \pm 0,03$	$0,56 \pm 0,03$

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Результаты оценки состояния ССС девушек I курса показывают закономерное уменьшение у них АДс и АДд соответственно на 7,9 и 7,7 мм рт. ст. после проведенной коррекционной программы, что является благоприятным прогностическим признаком и указывает на снижение сосудистого тонуса.

Адаптационный потенциал системы кровообращения «переходит» от напряжения механизмов адаптации до удовлетворительной адаптации. Закономерно уменьшилось значение коэффициента Хильдебранта, что указывает на повышение влияния активности парасимпатических нервов на деятельность системы кровообращения.

Согласно проведенным исследованиям у девушек I курса до начала реабилитации уровень функционального состояния был «выше среднего», что свидетельствует о хороших функциональных резервах организма первокурсниц. После курса физической реабилитации УФС увеличился на 44,8 % ( $p < 0,001$ ),

что в целом доказывает высокую эффективность выбранных средств восстановительной коррекции.

**Обсуждение.** Полученные нами данные о неблагоприятных тенденциях изменения функционального состояния сердца у студентов согласуются со сведениями, полученными А.А. Зуйковой и Т.Н. Петровой [5], изучавшими состояние здоровья студентов медицинского вуза. Авторами показано, что предпороговые нарушения сердца выявляются у 32 % студентов I курса и 52 % студентов VI курса (показатель «Миокард» у данной группы лиц составляет от 15 до 27 %). В то же время у 8 % студентов имеются выраженные формы патологии сердечно-сосудистой системы (показатель «Миокард» у них составляет более 27,0 %).

Сравнительный анализ результатов исследования показал, что после месячного курса реабилитации у юношей и девушек I курса исчезли неблагоприятные эффекты со стороны

системы кровообращения: снижалась частота сердечных сокращений и уменьшалось систолическое и диастолическое артериальное давление крови. Мы склонны расценивать такую реакцию как результат аэробно-силовой тренировки и применения дарсонвализации области головы, которые способствовали нормализации физиологических процессов, во многом определивших уровень активности гемодинамики системы организма.

В связи с этим понятно, почему предложенная комплексная программа восстановительной терапии способствовала повышению парасимпатических влияний на сердце и сосуды, что в целом привело к минимизации симпатической активности вегетативных нервных центров.

Вместе с тем, по другим данным, определен положительный эффект реабилитационного комплекса, состоящего из упражнений стретчинга и бодифлекса у студентов I–II курсов, страдающих вегетососудистой дистонией по гипертонзивному типу [6]. Совершенно очевидно, что реабилитация студентов с вегетососудистой дистонией возможна при условии разработки оздоровительных программ, обеспечивающих повышение адаптации к физическим нагрузкам, гипоксическим состояниям, возмущающим факторам внешней и внутренней среды [7].

Поскольку очевидна взаимосвязь активной мышечной деятельности с показателями гемодинамики, некоторые авторы предлагают использовать физические тренировки циклического характера для нормализации процессов возбуждения и торможения у студентов с нейроциркуляторной дистонией [8].

На своем опыте мы убедились, что импульсный переменный ток высокого напряжения и средней частоты активирует системную микроциркуляцию. В связи с этим представляет интерес использование импульсного низкочастотного электростатического поля в лечении пациентов с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу [9]. Высокая эффективность таких процедур обусловлена их способностью оказывать модулирующее влияние на процессы микрогемодинамики.

**Заключение.** Таким образом, у студентов-первокурсников предпороговые нарушения в работе сердца выявлены у 52,2 % юношей и 34,8 % девушек. У 4,3 % юношей индекс миокарда имел значение больше 27 %. Включение в реабилитационный комплекс аэробной тренировки, силовой гимнастики и дарсонвализации головы обеспечило приближение частоты сердечных сокращений и артериального давления крови юношей I курса к уровню здоровых лиц. При этом снизился уровень напряжения механизмов адаптации, произошло ослабление симпатических влияний на сердце и сосуды. Аналогично у девушек I курса отмечено достоверное снижение ЧСС с  $88,10 \pm 1,34$  до  $79,70 \pm 1,27$  уд./мин.

Полученные данные подтверждают высокую эффективность проводимых реабилитационных мероприятий. Предложенная нами программа восстановительной терапии может быть рекомендована для проведения плановой лечебно-коррекционной работы со студентами, имеющими вегетососудистые нарушения.

### Литература

1. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Пашев В.И., Шайхин А.М. Индивидуально-типологические особенности регуляторных процессов ЦНС у лиц с начальными признаками нейроциркуляторной дистонии. *Фундаментальные исследования*. 2012; 5: 300–304.
2. Нежкина Н.Н., Кизеев М.В., Антипина С.Б. Эффективность психофизической тренировки в процессе реабилитации подростков с синдромом вегетативной дистонии в инклюзивных группах медицинского центра. *Научный поиск*. 2014; 4: 30–32.
3. Дивинская А.Е., Кудинов А.А., Захарьева Н.Н. Реализация методики физического воспитания для старшеклассниц с синдромом вегетативной дисфункции. *Физическое воспитание и спортивная тренировка*. 2012; 1 (3): 86–91.

4. Мукина Е.Ю. Коррекция функционального заболевания нейроциркуляторной дистонии подростков 13–14 лет средствами адаптивной физической культуры. Культура физическая и здоровье. 2011; 5: 23–24.
5. Зуйкова А.А., Петрова Т.Н. Экспресс-оценка функционального состояния здоровья студентов ВГМА им. Н.Н. Бурденко. Вестник новых медицинских технологий. 2011; 18 (2): 277–279.
6. Коркишко О.В., Корчагина С.Ю., Антонченко Н.В. Рекреационные эффекты современных методов коррекции функционального состояния у студентов. Новый взгляд. Международный научный вестник. 2015; 8: 101–109.
7. Жданкина Е.Ф. Реабилитация студентов специальной медицинской группы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях технического вуза. Обучение и воспитание: методики и практика. 2013; 6: 166–171.
8. Давуди С.Д., Поляев Б.А., Андропова Л.Б., Панюков М.В. Динамика функционального состояния студентов с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу в зависимости от методики физического воспитания. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2013; 6: 26–30.
9. Старосветская О.А. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля у больных нейроциркуляторной дистонией гипертонического типа. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2013; 6: 39–46.

## HEART SCREENING AND CORRECTION OF NEUROCIRCULATORY DYSTONIA ACCORDING TO HYPERTONIC TYPE IN YOUNG ADULTS

A.A. Artemenkov

Cherepovets State University, Cherepovets, Russia

e-mail: basis@live.ru

*The paper indicates that neurocirculatory dystonia according to the hypertonic type (NSD HT) is classified as a disregulatory disorder and is associated with the organism's inability to adjust to environmental conditions. For drug-free correction of NSD HT manifestations various methods of physical training and adaptive physical training are used. However, development of new, more effective methods, which help to recover from vegetative disfunctions remains urgent.*

*The purpose of the trial is to study the functional state of the heart, to develop and test an effective technique of correcting neurocirculatory dystonia according to the hypertonic type in the first year students while learning.*

*Materials and Methods. Ninety-two students, aged 18–21 (46 males and 46 females), underwent heart screening; the computer system "Cardiovisor" was used for this purpose. The authors examined 100 first-year students, aged 17–18. The experimental group included 25 young males and 25 young females diagnosed with NSD HT. For a month, three times a week they underwent an activity group therapy, which included aerobic and strength training and darsonvalization of the head. The control group included the same number of young males and females engaged in physical training. Aerobic training, including bicycle ergometric load (1 W/kg) lasted for 5 minutes. After a 5-min recovery, the trial subjects were engaged in a 5–10-min strength exercise. For resistance training dumbbells were used: 6 kg for males and 2.5 kg for females. The gym exercises included standing dumbbell press, squats, dumbbell side bends, bends and stretches of arms, dumbbell forward lunges and dumbbell calf raise. A portable device "Spark-CT-117" was used to carry out 5-min darsonvalization of the scalp, the procedure was done according to the user manual.*

*Physiotherapy included 10 procedures. The following parameters were used to assess students' health status: heart rate, systolic and diastolic blood pressure, Robinson index, adaptive potential of the circulatory system, Hildebrandt coefficient, functional state level. Statistical analysis of the obtained data was carried out according to Student's t-test.*

*Results. 52.2 % of young males and 34.8 % of young females demonstrated threshold violations in cardiac function. Myocardial index in 4.3 % young men is more than 27 %. After certain management the heart rate and blood pressure decreased to a normal state in first-year male students. Cardiac hemodynamic parameters improved, while there was a decrease in the intensity of adaptation processes. The functional state level increased from  $0.34 \pm 0.04$  to  $0.62 \pm 0.03$  relative units. A group of young females demonstrated decrease in pulse rate by 10.5% after a monthly rehabilitation program. Systolic and diastolic*

blood pressure decreased by 7.9 and 7.7 mmHg respectively at a satisfactory adaptation level. The positive effect of combined aerobic and strength training and darsonvalization is associated with a favorable effect of physical factors on the neural and vegetative regulation of the students' body functions.

Conclusion. Students revealed gender differences in the myocardial index. A five-minute bicycle ergometry, strength exercises, and head darsonvalization can contribute to clinical benefits in patients with NSD HT if included in a rehabilitation program.

**Keywords:** heart screening, neurocirculatory dystonia, aerobic and strength training, darsonvalization, rehabilitation.

## References

1. Koychubekov B.K., Sorokina M.A., Pashev V.I., Shaykhin A.M. Individual'no-tipologicheskie osobennosti regulatorynykh protsessov TsNS u lits s nachal'nymi priznakami neyrotsirkulyatornoy distonii [Individual typological characteristics of CNS regulatory processes in persons with initial signs of neurocirculatory dystonia]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; 5: 300–304 (in Russian).
2. Nezhkina N.N., Kizeev M.V., Antipina S.B. Effektivnost' psikhofizicheskoy trenirovki v protsesse reabilitatsii podrostkov s sindromom vegetativnoy distonii v inkluzivnykh gruppakh meditsinskogo tsentra [Efficacy of psychophysical training in the rehabilitation process of adolescents with autonomic dystonia syndrome in inclusive groups of a medical center]. *Nauchnyy poisk*. 2014; 4: 30–32 (in Russian).
3. Divinskaya A.E., Kudinov A.A., Zakhar'eva N.N. Realizatsiya metodiki fizicheskogo vospitaniya dlya starsheklassnits s sindromom vegetativnoy disfunktsii [Special methods of physical education for senior pupils with a vegetative dysfunction syndrome]. *Fizicheskoe vospitanie i sportivnaya trenirovka*. 2012; 1 (3): 86–91 (in Russian).
4. Mukina E.Yu. Korrektsiya funktsional'nogo zabolvaniya neyrotsirkulyatornoy distonii podrostkov 13–14 let sredstvami adaptivnoy fizicheskoy kul'tury [Correction of neurocirculatory dystonia in adolescents (aged 13–14) by means of adaptive physical training]. *Kul'tura fizicheskaya i zdorov'e*. 2011; 5: 23–24 (in Russian).
5. Zuykova A.A., Petrova T.N. Ekspress-otsenka funktsional'nogo sostoyaniya zdorov'ya studentov VGMA im. N.N. Burdenko [Express assessment of health functional state of students from Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 18 (2): 277–279 (in Russian).
6. Korkishko O.V., Korchagina S.Yu., Antonchenko N.V. Rekreatsionnye efekty sovremennykh metodov korrektsii funktsional'nogo sostoyaniya u studentov. Novyy vzglyad [Recreational effects of modern methods used to correct students' functional state. The new look]. *Mezhdunarodnyy nauchnyy vestnik*. 2015; 8: 101–109 (in Russian).
7. Zhdankina E.F. Reabilitatsiya studentov spetsial'noy meditsinskoy gruppy s zabolvaniyami serdechno-sosudistoy sistemy v usloviyakh tekhnicheskogo vuza [Rehabilitation of students with cardiovascular diseases in a technical college]. *Obuchenie i vospitanie: metodiki i praktika*. 2013; 6: 166–171 (in Russian).
8. Davudi S.D., Polyayev B.A., Andronova L.B., Panyukov M.V. Dinamika funktsional'nogo sostoyaniya studentov s neyrotsirkulyatornoy distoniye po gipertonicheskomu tipu v zavisimosti ot metodiki fizicheskogo vospitaniya [Dynamics of the functional state of students with neurocirculatory dystonia according to the hypertonic type, depending on physical education methods]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina*. 2013; 6: 26–30 (in Russian).
9. Starsovetskaya O.A. Primenenie impul'snogo nizkochastotnogo elektrosticheskogo polya u bol'nykh neyrotsirkulyatornoy distoniye gipertonicheskogo tipa [Application of a pulsed low-frequency electrostatic field in patients with hypertensive neurocirculatory dystonia]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2013; 6: 39–46 (in Russian).

УДК 616.12-009.72-073.75:616.33/34  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11359

## ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ МЕТОДОМ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

М.Н. Приходько, К.В. Андреев, Ж.Г. Симонова

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет», г. Киров, Россия

e-mail: pm.150291@yandex.ru

*Цель* – изучение особенностей поражения коронарного русла методом коронароангиографии у больных стабильной стенокардией в сочетании с хроническим гастритом.

*Материалы и методы.* Обследованы 95 больных стабильной стенокардией. Больные были разделены на три группы в зависимости от наличия и типа хронического гастрита (ХГ). I группу (n=31) составили пациенты со стабильной стенокардией и атрофическим мультифокальным гастритом, II группу (n=37) – больные со стабильной стенокардией и неатрофическим гастритом и/или гастродуоденитом, III группа (n=27) – контрольная. Исследуемые группы оказались сопоставимы по возрасту и ИМТ. С целью верификации степени поражения коронарного русла выполнялась коронароангиография. С диагностической целью проводилась ФГДС с биопсией для верификации типа поражения гастродуоденальной зоны. Также оценивались липидный профиль, СКФ, уровень мочевины.

*Результаты.* В I группе преобладали больные стенокардией III ФК. Однососудистое поражение коронарных артерий оказалось наиболее распространенным среди больных II группы, двухсосудистое – среди больных II и III групп, трехсосудистое – среди больных I группы. Стенозирование 51–99 % хотя бы одной из пораженных артерий наиболее часто встречалось у больных I группы. При анализе лабораторных показателей было выявлено, что СКФ в исследуемых группах соответствовала ХБП С2, липидный профиль не достигал целевых значений, уровень мочевины был достоверно выше в I группе.

*Выводы.* У больных стабильной стенокардией в сочетании с атрофическим мультифокальным гастритом имеет место более тяжелое течение ИБС, проявляющееся более высоким ФК стенокардии, ухудшением функционального состояния почек (снижение СКФ и повышение уровня мочевины). Для данной группы больных характерно более выраженное поражение коронарных артерий: трехсосудистое поражение коронарного русла и наличие стенозирования хотя бы одной из коронарных артерий в диапазонах 51–75, 76–95 и 95–99 %.

**Ключевые слова:** коронарная ангиография, стабильная стенокардия, атрофический гастрит.

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения. На современном этапе распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в России составляет 5237,4 на 100 000 чел. населения (Росстат, 2015). Продолжает сохранять актуальность проблема увеличения количества больных ИБС в сочетании с гастродуоденальной патологией, которая выявляется в 60 % случаев [1]. Подобная комбинация зачастую сопровождается запоздалой диагностикой заболеваний в связи с атипичным и неблагоприятным течением [2, 3]. Так, боль-

ные ИБС с патологией гастродуоденальной зоны имеют более выраженное развитие атеросклеротического процесса, провоцируемое общими факторами риска [4].

Исходя из этого можно предположить повышенный риск прогрессирования атеросклероза у больных при наличии хронического гастрита. Поэтому интегративный подход к сочетанию ИБС с хронической патологией гастродуоденальной зоны актуализирует изучение как клинических, так и патогенетических аспектов данной коморбидности.

**Цель исследования.** Изучение особенностей поражения коронарного русла мето-

дом коронароангиографии у больных стабильной стенокардией в зависимости от типа хронического гастрита.

Материалы и методы. В исследование последовательно были включены 95 больных стабильной стенокардией, проходивших плановое стационарное лечение в отделении кардиологии КОГБУЗ «Кировская ОКБ». Диагноз ИБС был выставлен в соответствии с алгоритмом диагностического поиска (Руководство ESC, 2013) с учетом клинической картины и на основании оценки неинвазивных тестов (ВЭМ), а также с учетом показаний и противопоказаний для верификации степени тяжести и решения дальнейшей тактики ведения пациентов, на основании результатов коронароангиографии (КАГ). В плановом порядке при наличии показаний и при согласии больного с диагностической целью проводилась фиброгастроудоденоскопия с биопсией с целью верификации поражения гастродуоденальной зоны. Для диагностики *H. pylori*-инфекции применялись биопсийные методы (быстрый уреазный тест с помощью тест-системы ХЕЛПИЛ и гистологический метод), серологический метод (определение антител IgG к *H. pylori* и IgG к цитотоксину Cag *H. pylori* в сыворотке крови), определение антигена *H. pylori*. Типы хронического гастрита верифицировались в соответствии с Хьюстонской классификацией (1996).

У всех пациентов определялись показатели клинического и биохимического анализа крови, проводились КАГ, суточная запись ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД, ЭХОКС на аппарате ACUSON 128XP-10C. КАГ выполнялась с помощью ангиографического комплекса GE Innova 3100 IQ, исследование сопровождалось полипозиционной ангиосъемкой. Оценивался максимальный процент стенозирования коронарных артерий.

Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз стабильной стенокардии I–III ФК, ХСН I, ПА степеней (по ОССН, 2010); 2) возраст от 35 до 70 лет; 3) согласие пациента на участие в исследовании; 4) сопутствующий хронический гастрит (ХГ), ассоциированный с *H. pylori*. В исследование не включались больные с сердечной недостаточностью  $\geq$  II степени (ОССН,

2010), почечной и печеночной недостаточностью, сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, стенокардией IV ФК, инфарктом миокарда давностью менее 1 года, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы.

В качестве базисной терапии больные получали бисопролол, статины, периндоприл и ацетилсалициловую кислоту.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной и аналитической статистики. Оценка характеристики распределения количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные данные, имеющие близкое к нормальному распределение, в совокупности представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Распределение в совокупности представлено 95 % доверительным интервалом (CI 95 %). Количественные данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены медианой (Me) и межквартильным размахом; качественные признаки – в виде абсолютных (N) и относительных величин (%). Оценка статистической значимости различных выборочных средних, имеющих нормальное распределение, выполнялась с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимые различия выборочных средних у количественных данных определялись с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с применением апостериорного сравнения. Множественная оценка статистической значимости разности проводилась с применением критерия Краскелла–Уоллиса; сравнение качественных переменных – с использованием критерия  $\chi^2$ , при числе наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера (F). В качестве критического уровня статистической значимости различия выборочных данных выбрано значение  $p < 0,05$ . Объем наших выборок соответствует мощности выбранных нами критериев. Статистическая обработка выполнялась с помощью статистических программ STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2007.

**Результаты.** В ходе исследования больные стабильной стенокардией ( $n=95$ ) были разделены на три группы в зависимости от наличия и типа ХГ. I группу ( $n=31$ ) составили

больные стабильной стенокардией в сочетании с хроническим атрофическим мультифокальным гастритом, II группу (n=37) – в сочетании с неатрофическим гастритом и/или гастродуоденитом, III группу (n=27) – больные с изолированной ИБС. Исследуемые группы оказались сопоставимы по возрасту и ИМТ.

Стабильная стенокардия I ФК наименее часто встречалась среди больных II группы

по сравнению с больными I и III групп (p<0,05) (табл. 1). Стенокардия II ФК чаще отмечалась во II группе, III ФК – в I группе (p<0,05). Таким образом, для больных стабильной стенокардией более тяжелого функционального класса оказалось характерно более выраженное и тяжелое поражение гастродуоденальной зоны, а именно атрофический мультифокальный гастрит.

Таблица 1

**Клинико-функциональная характеристика больных стабильной стенокардией в сочетании с хроническим гастритом**

Критерии	I группа (ИБС и атрофический гастрит) (n=31)	II группа (ИБС и неатрофический гастрит) (n=37)	III группа (ИБС) (n=27)
Возраст	58,8±9,1	56,0±7,1	57,1±5,4
ИМТ	29,4±4,7	29,1±5,2	28,5±5,7
Стенокардия I ФК	16,1 % (5 чел.)	8,1 % (3 чел.)*	18,5 % (5 чел.)
Стенокардия II ФК	25,8 % (8 чел.)	56,8 % (21 чел.)*	44,5 % (12 чел.)
Стенокардия III ФК	58,1 % (18 чел.)*	35,1 % (13 чел.)	37 % (10 чел.)

**Примечание.** \* – статистически значимое отличие показателя от показателей других групп (p<0,05).

При изучении лабораторных показателей были получены следующие данные. Липидный профиль в исследуемых группах оказался сопоставим, он не отвечал целевым уровням, рекомендованным для терапии (табл. 2). СКФ в исследуемых группах также была сопоставима и снижена, что соответствовало ХБП С2. Уровень мочевой кислоты (без учета половой принадлежности) был достоверно выше у больных I группы в сравнении с больными II и III групп (p<0,05) (табл. 2), что может расцениваться как независимый фактор риска ИБС и, соответственно, указывать на более тяжелое течение заболевания [5].

Оценка состояния коронарных артерий методом инвазивной коронарографии показала, что однососудистое поражение коронарных артерий наименее часто встречалось во II группе в сравнении с I группой (p<0,05) (табл. 3), двухсосудистое поражение коронарных артерий – в I группе в сравнении со II и III группами (p<0,05). Трехсосудистое поражение коронарных артерий оказалось наиболее характерным для больных I группы в сравнении с больными II и III групп (p<0,05).

Таким образом, однососудистое поражение коронарных артерий было наиболее характерно для больных II группы, двухсосудистое поражение – для больных II и III групп. Трехсосудистое поражение превалировало у больных I группы, имеющих сочетание стабильной стенокардии и атрофического мультифокального гастрита.

Дальнейшее исследование поражения коронарных артерий продемонстрировало, что стенозирование в диапазоне 51–75 % хотя бы одной из пораженных коронарных артерий с большей частотой наблюдалось среди больных I группы (p<0,05) (табл. 3). Также в I группе чаще отмечалось стенозирование в диапазонах 76–95 % (p<0,05) и 95–99 % (p<0,05). При этом 100 % стенозирование (окклюзия) хотя бы одной из пораженных коронарных артерий наиболее часто встречалось среди больных II группы (p<0,05). Поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) более 90 % было установлено во всех исследуемых группах и достоверных различий не имело.

Таблица 2

**Характеристика лабораторных показателей больных стабильной стенокардией  
в сочетании с хроническим гастритом**

Показатель	I группа (ИБС и атрофический гастрит) (n=31)	II группа (ИБС и неатрофический гастрит) (n=37)	III группа (ИБС) (n=27)
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,2	1,1±0,3	1,1±0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,0±1,2	3,4±1,7	2,8±1,2
ТГ, ммоль/л	1,8±0,7	1,8±0,5	2,3±2,1
ХС, ммоль/л	5,1±1,7	5,2±1,3	5,3±1,4
Фибриноген, мг/дл	364,4±21,5	374,3±23,8	339,2±19,7
СКФ, мл/мин/1,7 м <sup>2</sup>	81,2±5,3	87,2±7,8	88,4±4,3
Креатинин, мкмоль/л	81,7±23,1	94,7±15,7	87,3±17,2
Мочевина, ммоль/л	4,8±0,3	5,8±1,2	6,7±1,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	435,5±31,8*	315,7±26,4	345,4±28,5

**Примечание.** \* – статистически значимое отличие показателя от показателей других групп (p<0,05).

Таблица 3

**Характеристика коронарного русла у больных стабильной стенокардией  
в сочетании с хроническим гастритом**

Параметры (по данным КАГ)	I группа (ИБС и атрофический гастрит) (n=31)	II группа (ИБС и неатрофический гастрит) (n=37)	III группа (ИБС) (n=27)
Однососудистое поражение	32,3 % (10 чел.)#	16,2 % (6 чел.)	22,2 % (6 чел.)
Двухсосудистое поражение	16,1 % (5 чел.)*	40,5 % (15 чел.)	40,7 % (11 чел.)
Трёхсосудистое поражение	51,6 % (16 чел.)*	43,2 % (16 чел.)	29,6 % (8 чел.)
Стенозирование 51–75 %	90,3 % (28 чел.)*	67,6 % (25 чел.)	63 % (17 чел.)
Стенозирование 76–95 %	67,7 % (21 чел.)*	43,2 % (16 чел.)	40,7 % (11 чел.)
Стенозирование 95–99%	25,8 % (8 чел.)*	16,2 % (6 чел.)	11,1 % (3 чел.)
Стенозирование 100 % (окклюзия)	25,8 % (8 чел.)	56,8 % (21 чел.)*	26 % (7 чел.)
ПМЖВ, %	90,3 % (28 чел.)	89,2 % (33 чел.)	92,6 % (25 чел.)

**Примечание.** \* – статистически значимое отличие показателя от показателей других групп (p<0,05); # – статистически значимое отличие показателя от показателя II группы (p<0,05).

Таким образом, стенозирование хотя бы одной из пораженных коронарных артерий в диапазонах 51–75, 76–95 и 95–99 % оказалось наиболее характерным для больных I группы

(стабильная стенокардия в сочетании с атрофическим мультифокальным гастритом).

**Обсуждение.** Нами установлено, что более существенное стенозирование коронар-

ных артерий и более значимое трехсосудистое поражение чаще встречаются среди больных с сочетанием стабильной стенокардии и атрофического мультифокального гастрита. К настоящему времени известно, что хроническое инфицирование *H. pylori*, приобретенное в юности, увеличивает риск коронарной болезни сердца в течение жизни [6]. При этом обнаруженные у больных ИБС признаки системного воспалительного процесса при повышении титра антител к инфекции *H. pylori* ассоциируются с нестабильным течением ИБС, что свидетельствует о прогрессировании хеликобактериоза и является предиктором нестабильного течения ИБС [7]. В то же время проведенный нами анализ лабораторных показателей показал, что СКФ в исследуемых группах соответствовала ХБП С2, уровень мочевой кислоты был достоверно выше в I группе больных, что указывает на более выраженную дисфункцию эндотелия, является маркером атеросклероза и коррелирует со степенью воспаления у больных ХБП на разных стадиях [8]. К настоящему времени установлено, что у больных ИБС (постинфарктным кардиосклерозом или стабильной стенокардией напряжения II–III ФК) в сочетании с ХБП II–III чаще диагностируется трехсосудистое поражение коронарного русла, а повышение жесткости сосудистого русла коррелирует с тяжестью артериальной гипертензии, уровнем эндотелина-1 в сыворотке крови и требует раннего назначения гипотензивных препаратов, обладающих нефропротективным действием [9, 10].

Согласно полученным нами данным, более выраженное поражение коронарного русла характерно для больных стабильной стенокардией в сочетании с наиболее тяжелым морфологическим поражением гастродуоденальной зоны (атрофический мультифокальный гастрит). Полученные результаты находят подтверждение в имеющихся литературных сведениях. Так, известно, что воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне, инициируемый инфекцией *H. pylori*, сопровождается выработкой воспалительных цитокинов, что в свою очередь способствует прогрессированию атеросклероза [2, 3]. Кроме

того, опубликованные результаты обследования 112 больных ИБС в сочетании с язвенной болезнью продемонстрировали более выраженное представительство у них факторов риска атеросклероза в сравнении с больными изолированной ИБС [4].

Проведенный нами сравнительный анализ характера поражения коронарного русла у больных стабильной стенокардией в зависимости от типа сопутствующего хронического гастрита показал, что более выраженный характер изменений присущ больным с более тяжелым морфологическим поражением гастродуоденальной зоны, т.е. с хроническим атрофическим мультифокальным гастритом. Учитывая, что атеросклероз является системным заболеванием всего организма, можно предположить, что в данном случае в качестве факторов, усугубляющих развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса, выступают не только курение, дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, но и патология гастродуоденальной зоны, ассоциированная с инфекцией *H. pylori*. Причем более тяжелое морфологическое поражение желудка (атрофический мультифокальный гастрит), возможно, сопровождается активацией каскада воспалительных реакций, усилением оксидативного стресса, что, несомненно, требует дальнейшего изучения в силу важности установления интегративного подхода к профилактике атеросклеротического процесса.

#### **Выводы:**

1. У больных стабильной стенокардией в сочетании с атрофическим мультифокальным гастритом имеет место более тяжелое течение ИБС, что проявляется более высоким функциональным классом стенокардии и ухудшением функционального состояния почек (снижение СКФ и повышение уровня мочевой кислоты).

2. Для больных стабильной стенокардией в сочетании с атрофическим мультифокальным гастритом характерно более выраженное поражение коронарных артерий: трехсосудистое поражение коронарного русла и наличие стенозирования хотя бы одной из коронарных артерий в диапазонах 51–75, 76–95 и 95–99 %.

## Литература

1. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2003; 3: 9–15.
2. Приходько М.Н., Андреев К.В., Симонова Ж.Г. Оценка клинико-функциональных параметров у больных стабильной стенокардией с сопутствующей гастродуоденальной патологией. Вятский медицинский журнал. 2016; 2: 23–26.
3. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Коморбидные состояния: ИБС и язвенная болезнь, ассоциированная с *Helicobacter pylori*. Медицина и образование Сибири. 2013; 4: 53–62.
4. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью. Терапевтический архив. 2014;1: 33–36.
5. Goya Wannamethee S. Serum Uric acid is independent risk factor for coronary heart disease. Current Hypertension reports. 2001; 3: 190–196.
6. Miyazaki M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? J. Infect. 2006; 52 (2): 86–91.
7. Павлов О.Н. Связь инфекции *Helicobacter pylori* и системного воспаления у больных с нестабильным течением ишемической болезни сердца. Практическая медицина. 2012; 3 (58): 49–52.
8. Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streater C. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. Atherosclerosis. 2011; 2: 446–451.
9. Прибылов С.А., Яковлева М.В., Прибылова Н.Н. Результаты коронарографии у пациентов с сочетанной патологией: ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек. Актуальные научные исследования в современном мире. 2017; 5 (25): 113–116.
10. Прибылов С.А., Яковлева М.В., Прибылова Н.Н., Овсянников А.Г., Кузичкина М.Ю. Скорость распространения пульсовой волны, эндотелиальная дисфункция и их коррекция у больных ИБС в сочетании с ХБП. Человек и лекарство: материалы XXIV Российского национального конгресса. Москва, 2017. М.: Видокс; 2017: 62.

## CORONARY ARTERY DAMAGE ESTIMATION BY MEANS OF CORONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA ASSOCIATED WITH CHRONIC GASTRITIS

M.N. Prikhod'ko, K.V. Andreev, Zh.G. Simonova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

e-mail: pm.150291@yandex.ru

*The goal of the paper is to study the peculiarities of the coronary lesions by means of coronary angiography in patients with stable angina associated with chronic gastritis.*

*Materials and Methods. The authors examined 95 patients with stable angina. All the patients were divided into three groups, depending on the type of chronic gastritis (CG). Group I (n=31) enrolled patients with stable angina and multifocal atrophic gastritis, group II (n=37) consisted of patients with stable angina and non-atrophic gastritis and / or gastroduodenitis. Group III (n=27) was the control one. The groups were similar in age and BMI. Coronary angiography was performed to verify the degree of coronary bed lesion. Fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy was carried out to verify the type of gastroduodenal lesion. Lipid profile, GFR, and uric acid level were also evaluated.*

*Results. Patients with functional class III angina prevailed in the first group. Single-vessel coronary artery disease dominated in patients of the second group; the two-vessel coronary artery disease was mainly found in groups II and III, and the three-vessel coronary disease was peculiar to the patients of the first group. Stenosis of at least one affected artery (51 %–99 %) was widespread in group I. Laboratory tests showed that GFR in the study groups corresponded to CKD C2, target lipid level was not reached, and uric acid level was significantly higher in group I.*

*Conclusion. Patients with stable angina associated with atrophic multifocal gastritis demonstrate more severe manifestations of ischemic heart disease. It is characterized by a higher functional class of angina, impaired renal functional status (decreased GFR and increased uric acid level). This group of patients is marked with a more apparent lesion of coronary arteries: a three-vessel lesion of the coronary bed and stenosis of at least one coronary artery (51 %–75 %, 76 %–95 % and 95 %–99 %).*

**Keywords:** coronary angiography, stable angina, atrophic gastritis.

**References**

1. Smirnova L.E. K probleme komorbidnosti yazvenno-erozivnykh porazheniy gastroduodenal'noy zony i arterial'noy gipertonii [The problem of comorbidity of erosive-ulcerative gastroduodenal lesions and arterial hypertension]. *Klinicheskaya meditsina*. 2003; 3: 9–15 (in Russian).
2. Prikhod'ko M.N., Andreev K.V., Simonova Zh.G. Otsenka kliniko-funktsional'nykh parametrov u bol'nykh stabil'noy stenokardiey s soputstvuyushchey gastroduodenal'noy patologiyey [Assessment of clinical and functional parameters in patients with stable angina associated with gastroduodenal pathology]. *Vyatskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 23–26 (in Russian).
3. Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Komorbidnye sostoyaniya: IBS i yazvennaya bolezni', assotsiirovannaya s *Helicobacter pylori* [Comorbid conditions: IHD and *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer]. *Meditsina i obrazovanie Sibiri*. 2013; 4: 53–62 (in Russian).
4. Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Kliniko-patogeneticheskie aspekty techeniya ishemicheskoy bolezni serdtsa v sochetanii s yazvennoy boleznyu [Clinical and pathogenetic aspects of coronary heart disease associated with peptic ulcer]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 1: 33–36 (in Russian).
5. Goya Wannamethee S. Serum Uric acid is independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension reports*. 2001; 3: 190–196.
6. Miyazaki M. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for acute coronary syndromes? *J. Infect.* 2006; 52 (2): 86–91.
7. Pavlov O.N. Svyaz' infektsii *Helicobacter pylori* i sistemnogo vospaleniya u bol'nykh s nestabil'nym techeniem ishemicheskoy bolezni serdtsa [Helicobacter pylori infection and systemic inflammation in patients with unstable ischemic heart disease]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 3 (58): 49–52 (in Russian).
8. Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streater C. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011; 2: 446–451.
9. Pribylov S.A., Yakovleva M.V., Pribylova N.N. Rezul'taty koronarografii u patsientov s sochetannoy patologiyey: ishemicheskaya bolezni' serdtsa i khronicheskaya bolezni' pochek [Results of coronary angiography in patients with combined pathology: ischemic heart disease and chronic kidney disease]. *Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire*. 2017; 5 (25): 113–116 (in Russian).
10. Pribylov S.A., Yakovleva M.V., Pribylova N.N., Ovsyannikov A.G., Kuzichkina M.Yu. Skorost' rasprostraneniya pul'sovoy volny, endotelial'naya disfunktsiya i ikh korrektsiya u bol'nykh IBS v sochetanii s KhBP [Pulse wave propagation rate, endothelial dysfunction and their correction in patients with IHD associated with CKD]. *Chelovek i lekarstvo: materialy XXIV Rossiyskogo natsional'nogo kongressa* [Man and medicine: Proceedings of the 24<sup>th</sup> Russian National Congress]. Moscow: Vidoks; 2017: 62 (in Russian).

УДК 616.831-005.4:616.133.3  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11360

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРОТИДНУЮ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЮ

А.Г. Сахипова<sup>1</sup>, И.Е. Повереннова<sup>2</sup>, А.В. Захаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова»,  
г. Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара, Россия

e-mail: simvol90@mail.ru

*Инсульт занимает второе место среди причин смерти и первое – по частоте инвалидизации населения. Из перенесших инсульт только 20 % возвращаются к работе, а 80 % теряют трудоспособность.*

*Цель – изучить результаты постинсультной реабилитации у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию в остром и подостром периодах ишемического инсульта.*

*Материалы и методы. Рассматриваются результаты реабилитации 28 пациентов, которым в остром или подостром периодах инсульта произведена каротидная эндартерэктомия по поводу стеноза сонной артерии более 60 %. Группу сравнения составили 15 больных, перенесших ишемический инсульт на фоне стеноза сонной артерии до 60 %, лечившихся консервативно. Неврологическое обследование с использованием шкал Рэнкин, NIHSS, Ривермид, Гамильтона и Цунга, а также MoCA-теста проводили в первые дни инсульта, при выписке из стационара, через 6 и 12 мес. после перенесенного инсульта.*

*Результаты. Проведенное исследование показало, что неврологическая симптоматика регрессировала в той или иной степени у всех пациентов. Более выраженный регресс наблюдался в группе оперированных больных. Отмеченные у ряда пациентов тревожно-депрессивные расстройства и когнитивные нарушения также лучше регрессировали у пациентов этой группы.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, результаты постинсультной реабилитации.

**Введение.** Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются актуальной проблемой современности в связи с их значительной распространенностью, высокой смертностью и инвалидизацией в исходе заболевания, а также большими финансовыми затратами на лечение и реабилитацию [1–4]. Так, инсульт занимает второе место среди причин смерти населения и первое – по частоте инвалидизации. Ежегодно в мире регистрируется более 20 млн случаев инсульта [1, 3, 5]. В России ежегодно инсульт переносят более 450 000 чел. [1, 2]. Только 20 % больных, перенесших инсульт, возвращаются на прежнюю работу, остальные 80 % теряют трудоспособность [6, 7]. У каждого третьего больного, перенесшего инсульт, он возникает повторно, причем в большинстве случаев уже в первые месяцы после первого [1, 4, 7, 8].

Наиболее часто встречающийся ишемический инсульт развивается вследствие прекращения кровоснабжения клеток головного мозга из-за образования тромба в сосудах шеи или головы либо в результате выраженного сужения этих сосудов. Кроме того, тромб может образоваться в сердце, оторваться и попасть с кровотоком в артерию, питающую головной мозг (эмболия) [1, 2, 8].

Постинсультная реабилитация преследует две основные цели: максимальное восстановление утраченных функций и профилактика повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Каротидная эндартерэктомия является одним из наиболее эффективных методов профилактики ОНМК [8, 9]. Анализ данных 5893 пациентов, рандомизированных в Европейское исследование операций на каротидных сосудах (European

Carotid Surgery Trial) и Северо-Американское исследование каротидной эндартерэктомии у симптомных больных (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial), и отслеживание 33 000 пациенто-лет показали, что наибольший эффект хирургического лечения наблюдался у мужчин, а также у больных в возрасте  $\geq 75$  лет и в случаях, когда рандомизация и оперативное вмешательство происходили в течение двух недель после последнего ишемического события, и значительно уменьшался по мере отсрочки [9, 10]. Следовательно, планировать каротидную эндартерэктомию следует тем пациентам, у которых успех от ее проведения окажется наиболее высоким, однако конкретных рекомендаций по этому вопросу нет [8–11].

**Цель исследования.** Изучить результаты постинсультной реабилитации у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию в остром и подостром периодах ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 43 пациента, среди которых было 34 мужчины и 9 женщин. Пациенты поступали в неврологическое отделение сосудистого центра ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Самары в остром периоде ишемического инсульта. Исследованные больные составили две группы. В первую группу вошло 28 пациентов в возрасте 64 [59; 69] лет, которые в остром периоде ишемического инсульта получали стандартное лечение ОНМК и были прооперированы по поводу стеноза сонной артерии на стороне инсульта. Вторую группу (группу сравнения) составили 15 пациентов в возрасте 63 [58; 69] лет с ишемическим инсультом, которые получали стандартную терапию ОНМК. Группы были сопоставимы по полу (в обеих преобладали мужчины), возрасту и степени выраженности неврологической симптоматики.

У всех пациентов был диагностирован ишемический инсульт полушарной локализации в бассейне правой или левой внутренней сонной артерии. В первой группе преобладал атеротромботический тип ишемического инсульта – 21 наблюдение, у 7 больных инсульт носил неуточненный характер. Во второй

группе преобладал неуточненный тип ишемического инсульта – 11 пациентов, атеротромботический инсульт отмечен в 4 наблюдениях. Всем пациентам при поступлении в стационар были выполнены КТ головного мозга и ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов.

У больных первой группы при ультразвуковом исследовании были выявлены окклюзии и стенозы внутренней сонной артерии более 60 %, по поводу чего им была выполнена каротидная эндартерэктомия в сроки от 1 до 21 дня после развития ОНМК. Общее состояние здоровья больных позволяло проводить плановое хирургическое вмешательство. Во второй группе неоперированные пациенты имели либо системный нестенозирующий атеросклероз (9 пациентов), либо системный стенозирующий атеросклероз до 60 % (6 больных).

У всех больных отмечались неврологические нарушения в виде гемипареза, гемигипестезии, дизартрии, моторной, сенсорной афазии, нарушения функций VII и XII пар черепных нервов разной степени выраженности. Для оценки неврологического статуса использовали шкалу оценки тяжести инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, Brott T., Adams H.P.), шкалу инвалидизации Рэнкин, шкалу мобильности Ривермид.

Исследование уровня тревоги и депрессии осуществляли по шкале депрессии Гамильтона, где 0–7 – норма, 8–13 – легкое депрессивное расстройство, 14–18 – депрессивное расстройство средней степени, 19–22 – депрессивное расстройство тяжелой степени; 17 баллов и меньше – отсутствие тревоги, 18–24 балла – средней выраженности тревожное расстройство, 25 баллов и выше – тяжелая тревога; шкале самооценки тревоги Цунга.

Когнитивные функции оценивали с помощью МоСА-теста (Монреальская шкала оценки когнитивных функций), где нормой считается 26 баллов и выше [12].

Анализ данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS для Windows (версия 22.0, SPSS, Chicago IL). Характер распределения данных оценивали графическим методом и методом Шапиро–

Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты были представлены в виде  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок, парный t-тест. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий  $\chi^2$ , критерий Вилкоксона, критерий знаков. Ста-

тистически значимыми считали изменения с уровнем значимости менее 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Все пациенты были осмотрены в первый день инсульта при поступлении в отделение для больных с ОНМК. Оперированные больные осматривались до и сразу после хирургического вмешательства. Послеоперационных осложнений, летальных исходов отмечено не было. Нарастания очаговой неврологической симптоматики не наблюдалось ни в одном случае. Неврологический статус оперированных больных непосредственно после операции не изменялся.

Все пациенты имели сопутствующую соматическую патологию, данные о которой представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Сопутствующие заболевания у пациентов исследованных групп

Сопутствующие заболевания	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	25	89,3	14	93,3	39	90,7
Стенокардия напряжения	9	32,1	4	26,7	13	30,2
Фибрилляция предсердий	5	17,9	1	6,7	6	14,0
Сахарный диабет 2 типа	4	14,3	3	10,7	7	16,3
Дислипидемия	20	71,4	13	86,7	33	76,7
Инфаркт миокарда	5	17,9	2	13,3	7	16,3
Наличие инсульта в анамнезе	3	10,7	4	26,7	7	16,3
Аритмии (экстрасистолия)	-	-	2	13,3	2	4,7
Хроническая сердечная недостаточность	4	14,3	-	-	4	9,3
Ишемическая болезнь сердца	21	75,0	5	33,3	26	60,5
Хронический пиелонефрит	2	7,1	-	-	2	4,7
Заболевания легких (ХОБЛ, хронический бронхит)	2	7,1	-	-	2	4,7

Как видно, исследованные группы больных были сопоставимы по спектру сопутствующих заболеваний.

По модифицированной шкале Рэнкин все больные имели от 1 до 3 баллов, по шкале

NIHSS – от 1 до 7, по индексу мобильности Ривермид – от 2 до 14 баллов. Результаты исследования по шкалам в группах больных представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Значения неврологических шкал в остром периоде ишемического инсульта  
у пациентов исследованных групп**

Шкала	Первая группа	Вторая группа	p
NIHSS (баллов)	4±2	5±2	0,98
Рэнкин (баллов)	2±1	3±1	0,22
Ривермид (баллов)	10±3	7±3	0,03

Статистически значимые изменения отмечены только в баллах по шкале Ривермид: большая мобильность установлена у пациентов первой группы, при этом тяжесть неврологического дефицита в обеих группах была одинаково выражена.

Результаты оценки расстройств тревожно-депрессивного спектра у исследованных пациентов представлены в табл. 3.

Достоверных различий в сравниваемых группах по анализируемым шкалам не выяв-

лено. Исследуемые группы больных, таким образом, были сопоставимы по уровню неврологических нарушений. Тревожно-депрессивные тенденции несколько преобладали у пациентов первой группы.

Когнитивная дисфункция у больных исследованных групп оценивалась с помощью МоСА-теста (табл. 4). По шкале МоСА сравниваемые группы были сопоставимы, статистически значимого различия не наблюдалось.

Таблица 3

**Результаты оценки уровня тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона и Цунга  
в остром периоде инсульта**

Шкала	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Шкала депрессии Гамильтона:						
- средний балл;	12±7	-	11 [10; 15]	-	-	-
- норма;	6	21,4	1	6,7	7	16,3
- легкое депрессивное расстройство;	12	42,9	10	66,7	22	51,2
- средней степени тяжести;	5	17,9	2	13,3	7	16,3
- тяжелой степени	5	17,9	2	13,3	7	16,3
Шкала тревоги Гамильтона:						
- средний балл;	13±10	-	8 [5; 12]	-	-	-
- отсутствие тревоги;	20	71,4	15	100,0	35	81,4
- средней степени выраженности тревожное расстройство	8	28,6	-	-	8	18,6
Шкала Цунга:						
- средний балл;	32 [29; 41]	-	31 [27; 33]	-	-	-
- норма;	26	92,9	15	100,0	41	95,3
- ситуативная тревога	2	7,1	-	-	2	4,7

Таблица 4

**Результаты исследования когнитивных нарушений по шкале МоСА  
в остром периоде инсульта**

МоСА-тест (баллы)	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
26–30	1	3,6	2	13,3	3	7,0
21–25	27	96,4	13	86,7	40	93,0
Средний балл	18 [14; 22]	-	19 [15; 24]	-	-	-
Итого	28	100,0	15	100,0	43	100,0

При выписке из стационара пациентам рекомендовалось продолжение реабилитационных мероприятий в домашних и амбулаторно-поликлинических условиях, а также были предложены методы профилактики повторных ОНМК. Повторно 43 больных были осмотрены в интервале от 10 до 12 мес. после выписки из стационара.

Результаты обследования показали, что состояние всех больных в той или иной степени улучшилось. Повторных инсультов, ухудшения состояния, летальных исходов отмечено не было.

При исследовании неврологического статуса было выявлено, что показатели по шкалам NIHSS, Рэнкин, Ривермид стали лучше в обеих группах, однако в первой группе пациентов без очаговых неврологических симптомов или с незначительной невро-

логической симптоматикой стало больше (табл. 5).

Через год после перенесенного инсульта отмечено появление статистически значимых различий в исследуемых группах больных.

Анализ тревоги/депрессии по шкалам Гамильтона и Цунга показал, что уровень депрессии и тревоги стал существенно ниже в обеих группах больных, но достоверной статистической разницы не отмечено (табл. 6).

При оценке когнитивных функций с помощью шкалы МоСА отмечено, что в первой группе увеличилось количество пациентов с нормальными показателями теста, и у всех пациентов этой группы увеличилось количество баллов. Во второй группе больных значимых изменений не произошло (табл. 7). При этом достоверных статистических различий в сравниваемых группах получено не было.

Таблица 5

**Значения неврологических шкал у пациентов исследованных групп  
через год после инсульта**

Шкала	Первая группа	Вторая группа	p
NIHSS	1±1	2 [1; 5]	0,03
Рэнкин	1±1	2±1	0,01
Ривермид	14±1	11±3	0,01

Таблица 6

**Результаты оценки уровня тревоги и депрессии по шкалам Гамильтона и Цунга  
через год после инсульта**

Шкала	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Депрессии Гамильтона:						
- средний балл;	8 [4; 11]	-	10 [8; 11]	-	-	-
- норма;	14	50,0	2	13,3	16	37,2
- легкое депрессивное расстройство;	12	42,8	10	66,7	22	51,2
- средней степени тяжести;	1	3,6	2	13,3	3	7,0
- тяжелой степени	1	3,6	1	6,7	2	4,6
Тревоги Гамильтона:						
- средний балл;	7 [4; 11]	-	6 [2; 10]	-	-	-
- отсутствие тревоги;	27	96,4	15	100,0	42	97,7
- средней степени выраженности тревожное расстройство	1	3,6	-	-	1	2,3
Шкала Цунга:						
- средний балл;	29±6	-	27 [26; 31]	-	-	-
- норма;	28	100,0	15	100,0	43	100,0
- ситуативная тревога	-	-	-	-	-	-

Таблица 7

**Результаты исследования когнитивных нарушений по шкале MoCA  
через год после инсульта**

MoCA-тест (баллы)	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
26–30	6	21,4	2	13,3	8	28,6
21–25	22	78,6	13	86,7	35	8
Средний балл	22 [17; 25]	-	21 [16; 25]	-	-	-
Итого	28	100,0	15	100,0	43	100,0

**Заключение.** Таким образом, результаты исследования больных, которым в остром периоде ишемического инсульта по показаниям была выполнена каротидная эндартэктомия, показали, что через год после перенесенного инсульта и проведенного оперативного лечения наблюдается улучшение общего состояния и самочувствия больных за счет достоверного уменьшения выраженности неврологического дефицита и увеличения способности к самообслуживанию.

Отмечается тенденция к более низкому уровню тревоги и депрессии в исследуемой группе, хотя и не имеющая статистически значимой разницы с группой сравнения. Положительные изменения в психическом статусе как один из факторов, оказывающих влияние на самообслуживание пациентов после перенесенного ОНМК, требуют дальнейшего изучения.

Можно отметить, что оперативное вмешательство по поводу стеноза сонной арте-

рии на стороне инсульта в остром периоде способствует улучшению реабилитационного прогноза за счет более значимого регресса неврологической симптоматики и улучшения самообслуживания пациентов по сравнению

с группой контроля. Патогенетически оправданное хирургическое лечение в остром периоде ОНМК также ведет к более благоприятному течению хронической ишемии мозга после перенесенного инсульта.

### Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Инсульт: прил. к Журн. невро. и психиатр. 2003; 8: 4–9.
2. Кузнецов А.Н., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Суслина З.А. Ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки. Клинические рекомендации. В кн.: Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехт А.Б., ред. Неврология и нейрохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 129–177.
3. Суслина З.А., Пирадов Н.В., Верецагин Н.Н. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. Consilium medicum. 2001; 3 (5): 221–227.
4. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. Long-term mortality in cerebrovascular disease. Stroke. 2003; 34: 699–704.
5. Повереннова И.Е., Хивинцева Е.В., Олейник А.Н., Захаров А.В. Нейросифилис как фактор риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2015; 17 (5–2): 403–407.
6. Верецагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Принципы диагностики и лечения больных в остром периоде инсульта Consilium medicum. 2001; 5: 221–225.
7. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2004. 512.
8. Верецагин Н.В., Джигладзе Д.Н., Гулевская Т.С. Каротидная эндартерэктомия в профилактике ишемического инсульта у больных с атеросклеротическими стенозами сонных артерий. Журн. невро. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1994; 2: 103–108.
9. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. Lancet. 1991; 337: 1235–1243.
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 445–453.
11. Профилактика и лечение инсульта. Рекомендации Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI). Инсульт: прил. к Журн. невро. и психиатр. 2001; 4: 3–9.
12. Кумминг Т.Б., Берхардт Дж., Линден Т. Монреальская шкала оценки когнитивных функций: быстрое исследование когнитивных функций в крупных исследованиях с участием пациентов с инсультом. Stroke. 2011; 4: 4–7.

## EFFECTS OF POST-STROKE REHABILITATION IN PATIENTS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

A.G. Sakhipova<sup>1</sup>, I.E. Poverennova<sup>2</sup>, A.V. Zakharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samara City Hospital № 1 named after N.I. Pirogov, Samara, Russia;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

e-mail: simvol90@mail.ru

*Stroke is known to be the second leading cause of death and the first cause of disability rate. Only 20 % of patients return to work after stroke, while 80 % become disabled.*

*The objective of this study is to examine the results of post-stroke rehabilitation in patients who underwent carotid endarterectomy in acute and subacute phases of ischemic stroke.*

*Materials and Methods.* The authors consider the rehabilitation effects of 28 patients who underwent carotid endarterectomy for carotid artery stenosis (>60 %). The surgical procedure was conducted in the acute or subacute phases of the stroke. The experimental group consisted of 15 patients with carotid artery stenosis (<60 %) after ischemic stroke, treated conservatively. Neurological examination including the modified Rankin scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Rivermead mobility index, Hamilton Depression Rating Scale, Zung Self-Rating Depression Scale, and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were performed on the first days of stroke, on discharging from hospital, and in 6 and 12 months after the stroke.

*Results.* The study showed that neurologic symptoms regressed to a greater or lesser degree in all patients. More evident regression was observed in the group of postoperative patients. The anxiety-depressive disorders and cognitive impairments, peculiar to a number of patients, regressed more profoundly in the patients of this group.

**Keywords:** ischemic stroke, carotid endarterectomy, results of post-stroke rehabilitation.

## References

1. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. Epidemiologiya insul'ta v Rossii [Epidemiology of stroke in Russia]. *Insul't: pril. k Zhurn. nevr. i psikiatr.* 2003; 8: 4–9 (in Russian).
2. Kuznetsov A.N., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Suslina Z.A. Ishemicheskiy insul't i tranzitornye ishemicheskie ataki. Klinicheskie rekomendatsii [Ischemic stroke and transient ischemic attacks. Clinical recommendations]. V kn.: Guseva E.I., Konovalova A.N., Gekht A.B. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya* [Neurology and Neurosurgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 129–177 (in Russian).
3. Suslina Z.A., Piradov N.V., Vereshchagin N.N. Podtipy ishemicheskikh narusheniy mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnostika i lechenie [Subtypes of cerebral circulation ischemic disorders: diagnosis and treatment]. *Consilium medicum.* 2001; 3 (5): 221–227 (in Russian).
4. Bravata D.M., Ho S.Y., Brass L.M. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke.* 2003; 34: 699–704.
5. Poverennova I.E., Khivintseva E.V., Oleynik A.N., Zakharov A.V. Neyrosifilis kak faktor riska razvitiya ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya [Neurosyphilis as a risk factor for acute cerebrovascular circulation failure]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. Sotsial'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki.* 2015; 17 (5–2): 403–407 (in Russian).
6. Vereshchagin N.V., Piradov M.A., Suslina Z.A. Printsipy diagnostiki i lecheniya bol'nykh v ostrom periode insul'ta [Principles of diagnosis and treatment of patients with acute stroke]. *Consilium medicum.* 2001; 5: 221–225 (in Russian).
7. Vilenskiy B.S. *Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii: rukovodstvo dlya vrachey* [Urgent states in neurology: Physician's manual]. St. Petersburg: Foliant; 2004. 512 (in Russian).
8. Vereshchagin N.V., Dzhibladze D.N., Gulevskaya T.S. Karotidnaya endarterektomiya v profilaktike ishemicheskogo insul'ta u bol'nykh s ateroskleroticheskimi stenozami sonnykh arteriy [Carotid endarterectomy in the prevention of ischemic stroke in patients with atherosclerotic carotid stenoses]. *Zhurn. nevr. i psikiatr. im. S.S. Korsakova.* 1994; 2: 103–108 (in Russian).
9. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. *Lancet.* 1991; 337: 1235–1243.
10. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 445–453.
11. Profilaktika i lechenie insul'ta. Rekomendatsii Evropeyskoy initsiativnoy gruppy po probleme insul'ta (EUSI) [Stroke prevention and treatment. European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management]. *Insul't: pril. k Zhurn. nevr. i psikiatr.* 2001; 4: 3–9 (in Russian).
12. Cumming T.B., Bernhardt J., Linden T. Montreal'skaya shkala otsenki kognitivnykh funktsiy: bystroe issledovanie kognitivnykh funktsiy v krupnykh issledovaniyakh s uchastiem patsientov s insul'tom [The Montreal cognitive assessment: brief cognitive evaluation of patients with stroke in a large stroke trial]. *Stroke.* 2011; 4: 4–7 (in Russian).

УДК 616.27:616-006:617-089  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11361

## НЕЙРОГЕННАЯ ОПУХОЛЬ СРЕДОСТЕНИЯ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ В ЗАБРЮШИННОЕ ПРОСТРАНСТВО

М.Д. Романов<sup>1</sup>, Е.М. Киреева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск, Россия

e-mail: mdromanov@ya.ru

*Цель работы – улучшить результаты диагностики и хирургического лечения пациентов с нейрогенными опухолями больших размеров в средостении с распространением в забрюшинное пространство.*

*Материалы и методы. Представлено клиническое наблюдение редкой локализации шванномы больших размеров, исходящей из заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство. Рассмотрены особенности диагностики, выбора хирургического доступа и этапов выполнения операции в данной ситуации.*

*Результаты. Представленный клинический материал демонстрирует необходимость совершенствования организационных и технических моментов ранней диагностики с целью минимизации операционной травмы и оптимизации прогноза в отдаленном периоде после удаления нейрогенных опухолей средостения.*

*Ключевые слова:* нейрогенные опухоли средостения, забрюшинное пространство, шваннома, редкая локализация, особенности диагностики и хирургического лечения.

**Введение.** Актуальность проблемы доброкачественных нейрогенных опухолей средостения и забрюшинного пространства обусловлена не только их топографо-анатомическими особенностями, разнообразием морфологической структуры, но и скрытым течением на ранних стадиях, что при запоздалой диагностике сопровождается вторичными изменениями дегенеративного характера, потенциальной угрозой инвазии, развитием компрессионного синдрома или прорастанием жизненно важных структур [1, 2]. Нейрогенные опухоли развиваются из клеток оболочек периферических нервов, ганглиев и паранганглиев и в зависимости от их гистологического типа и степени зрелости могут обладать способностью к рецидивированию и метастазированию в печень и легкие [3, 4].

Шваннома (неврилеммома) является наиболее часто встречающимся типом доброкачественных опухолей, исходящих из оболочек периферических нервов, ее малигнизация наблюдается в редких случаях, в основном она происходит через этап трансфор-

мации в нейрофиброму [5]. Шваннома наиболее часто локализуется в краниоцервикальной зоне, реже – в заднем средостении или забрюшинно [6]. Нейрогенные опухоли составляют 12–20 % от всех новообразований средостения у взрослых и до 35 % у детей. В основном они представлены шванномой заднего средостения [2, 7]. Забрюшинная локализация шванном встречается всего в 1–3 % случаев, в то же время из всех опухолей забрюшинного пространства 1 % приходится на шванномы [5, 8]. Шванномы средостения могут проникать в спинномозговой канал и распространяться на пограничные области – на шею, в брюшную полость или забрюшинное пространство [5, 9].

Клиническая диагностика нейрогенных опухолей средостения при их небольших размерах и отсутствии компрессионного синдрома представляет определенные затруднения, тогда как лучевые методы диагностики по типичной локализации и контурам опухоли позволяют своевременно диагностировать данную патологию. Следует отметить особую

роль флюорографического обследования в выявлении невриноме средостения, а оптимальным вариантом морфологической верификации последних является видеоторакоскопия, эффективность которой достигает 100 % [10].

Радикальное удаление шванномы приводит к полному выздоровлению, однако может наблюдаться местный рецидив опухоли при неполном ее удалении из-за риска развития интраоперационных осложнений [11, 12]. Выбор хирургического доступа в большинстве случаев определяется локализацией и характером патологического процесса в средостении.

Видеоторакоскопические операции являются методом выбора при нейрогенных опухолях средостения [13, 14], однако в нестандартных ситуациях сопряжены с определенным риском развития интра- и послеоперационных осложнений; кроме того, большие размеры опухоли, прорастание ее в соседние органы и сосуды, распространение в противоположную сторону и на смежные межреберья затрудняют выполнение манипуляций в плевральной полости и могут явиться причиной конверсии, при этом частота последней составляет 19,4–72,7 % [10, 14, 15]. Показания к конверсии возникают также при выраженном спаечном процессе в плевральной полости, при непереносимости односторонней вентиляции и при расположении новообразований в пограничных областях (средостение/брюшная полость/забрюшинное пространство), а объем запланированной операции может изменяться в зависимости от результатов ревизии опухоли и ее связи с окружающими структурами [1, 14].

**Цель исследования.** Улучшить результаты диагностики и хирургического лечения пациентов с нейрогенными опухолями больших размеров в средостении с распространением в забрюшинное пространство.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением с 2000 г. в клинике госпитальной хирургии находились 10 пациентов с опухолями и опухолевидными образованиями в заднем средостении. Все они были направлены на обследование и хирургическое лечение из лечебно-профилактических организаций

Республики Мордовия. Больные оперированы с морфологическим подтверждением диагноза. Шесть пациентов поступили в клинику с установленным диагнозом нейрогенных опухолей заднего средостения и четыре человека госпитализированы с подозрением на наличие невриномы для дообследования и определения дальнейшей тактики хирургического лечения. У одного из них была выявлена аневризма дуги аорты, пациент был переведен в кардиохирургическое отделение и оперирован с благоприятным исходом, у другой больной была выявлена пищеводная киста средостения, а у 2 пациентов установлена шваннома. На верхнем уровне средостения невриномы были локализованы у 5, на среднем – у 1, на нижнем – у 2 пациентов.

Из 8 больных с нейрогенными опухолями (6 женщин и 2 мужчин) у 6 диагноз был установлен при флюорографическом обследовании, и только 2 пациента обратились с «малыми» признаками компрессионного синдрома (кашель, одышка при физической нагрузке, боли в грудной клетке при поворотах и наклонах туловища), их беспокоила также слабость и избыточная потливость. Стандартная схема обследования включала рентгенографию органов грудной клетки в прямой и соответствующей боковой проекциях, компьютерную (КТ) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также ультразвуковое исследование, пункционную биопсию образования, эндоскопическое исследование пищевода, трахеи и бронхов, ЭхоКГ, аортографию в субтракционном дигитальном режиме (по показаниям).

Все пациенты оперированы, хирургический доступ к заднему средостению – переднебоковая торакотомия (у 3 – с использованием мини-доступа, у 1 – лапаротомия). При гистологическом исследовании у 5 пациентов установлен диагноз шванномы и у 3 чел. – нейрофибромы.

Одна пациентка 57 лет обратилась в поликлинику к хирургу с жалобами на затруднение при подъеме по лестнице из-за опухолевидного образования до 8 см в диаметре в левой подколенной ямке и множественных узлов на поверхности туловища. При рентге-

нологическом обследовании выявлено опухолевидное образование в среднем отделе заднего средостения с левой стороны. Установлен диагноз «болезнь Реклингхаузена»; оба удаленных новообразования при гистологическом исследовании оказались нейрофибромами.

У 1 пациента 46 лет с нейрофибромой средостения через 5 лет после операции наступил рецидив: при обследовании обнаружены метастазы злокачественной опухоли в печень с развитием обтурационной желтухи и летальным исходом.

При наблюдении в течение 5 лет за больными, оперированными по поводу шванном заднего средостения, не выявлено признаков рецидивирования или метастазирования (1 пациент оперирован 2 года тому назад).

Для иллюстрации необходимости раннего выявления нейрогенных опухолей средостения и сложности выбора хирургического доступа при их удалении представляем клинический случай шванномы средостения больших размеров с распространением в забрюшинное пространство.

#### *Клиническое наблюдение*

Больная Х. 43 лет поступила в отделение торакальной хирургии 14.03.2017 с жалобами на одышку при физической нагрузке и редкий сухой кашель. В 2005 г. при плановом флюорографическом обследовании в поликлинике было выявлено округлое образование небольших размеров в левом реберно-позвоночном углу. В течение года рост опухоли не наблюдался, затем в течение 11 лет пациентка не являлась на обследование. В течение последнего года ее стали беспокоить кашель и одышка при умеренной физической нагрузке. Больная обследована амбулаторно, госпитализирована для хирургического лечения.

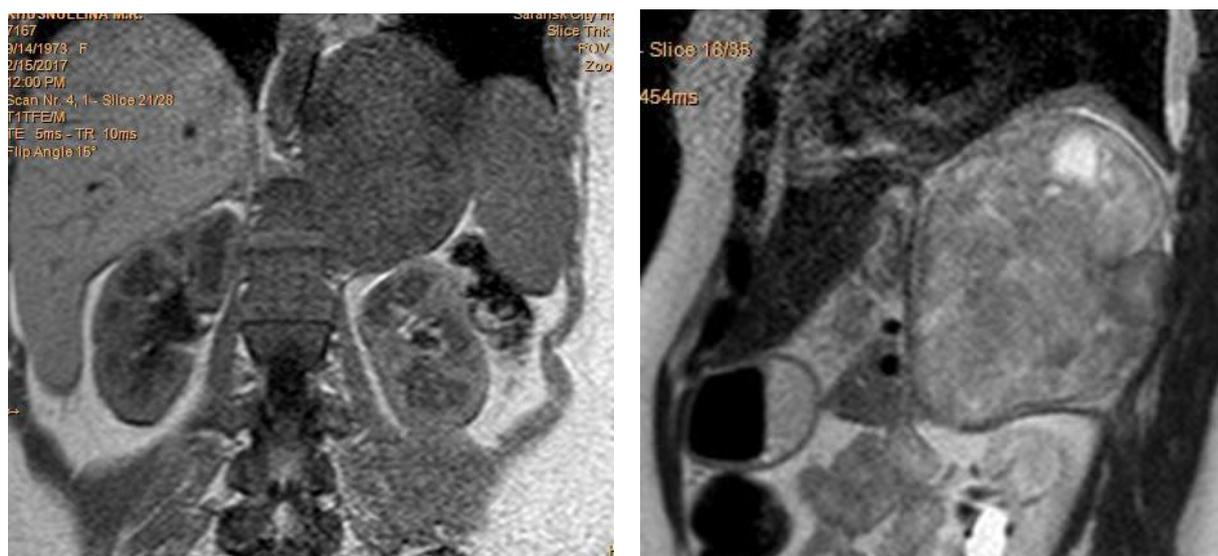
МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости от 12.01.2017: в левом реберно-позвоночном углу на уровне тел Th10–Th12 определяется образование овальной формы размерами 85,9×95,1×118,4 мм с четкими неровными контурами, неомогенной структуры, КТ-плотностью 8,5–45,0 ед. НУ, оттесняющее элементы легочной ткани, купол диафрагмы, надпочечник (рис. 1).



**Рис. 1.** МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости больной Х. Объемное образование заднего средостения

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства от 15.02.2017: МР-картина объемного образования в области забрюшинного

пространства, верхний полюс которого исходит из заднего средостения, а нижний полюс соприкасается с левым надпочечником (рис. 2).



**Рис. 2.** МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства больной Х. Объемное образование забрюшинного пространства, исходящее из заднего средостения

При пункции образования под контролем ультразвукового исследования 21.02.2017 в полученном материале обнаружено умеренное количество эпителиальных клеток округлой и овальной формы с мелковакуолизированной цитоплазмой, расположенных как разрозненно, так и в скоплениях, в которых также встречается небольшое количество клеточных элементов веретенообразной формы.

Эзофагогастродуоденоскопия от 15.03.2017: пищевод без патологии; антральный поверхностный гастрит. При фибробронхоскопии от 14.02.2017 обнаружено смещение трахеи вправо извне в области ее нижней трети. Общий и биохимический анализы крови – без патологии.

16.03.2017 выполнена верхнесрединная лапаротомия с расширением доступа на левую реберную дугу. При ревизии под диафрагмой и в заднем средостении обнаружено опухолевидное образование белесого цвета с желтоватым оттенком, размерами 15,0×12,0×10,0 см, плотно-эластической консистенции. Нижний полюс опухоли начинается в области левого надпочечника и заканчивается в заднем средостении на уровне тела позвонка Th7. Опухоль отделена от селезенки, диафрагма вскрыта в проекции заднего синуса на протяжении 10 см. Образование выделено тупым и острым путем; сосудистая

ножка опухоли исходит из средостения, она прошита, перевязана, опухоль отсечена и удалена. Левая плевральная полость дренирована ПХВ-дренажом. Рана диафрагмы ушита. Брюшная полость дренирована двумя ПХВ-трубками в левом подреберье и ушита.

Результат гистологического исследования операционного материала: шваннома (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана из стационара 3.04.2017 с выздоровлением. При контрольном обследовании 15.05.2017 жалоб не предъявляла, при обследовании с использованием ультразвукового метода и МСКТ патологии не обнаружено.

**Результаты и обсуждение.** Нейрогенные опухоли заднего средостения в основном исходят из клеточных элементов оболочек межреберных нервов и нервных узлов на различных этапах их дифференциации, обладают медленным ростом и обнаруживаются чаще всего при флюорографическом обследовании. Проведение КТ (МСКТ) грудной клетки является золотым стандартом в диагностике данной патологии. Расположение невринома значительных размеров в заднем средостении и забрюшинном пространстве предоставляет возможность морфологической верификации с помощью пункции образования под контролем ультразвукового ис-

следования, которое из-за меньшей инвазивности может являться альтернативой эндовидеохирургическому вмешательству (VATS) при вероятном исходе последнего в конверсию, прорастании опухоли в крупные сосуды и другие анатомические структуры.

Выбор хирургического доступа для удаления нейрогенных опухолей больших размеров зависит от их расположения, взаимоотношения с соседними анатомическими структурами. Чаще всего может быть использована переднебоковая торакотомия, торакотомия из мини-доступа с видеоподдержкой. В отдельных случаях, например при транслокации основной части образования в забрюшинное пространство (см. рис. 2), показано выполнение лапаротомии, что в вышеописанном наблюдении оказалось вполне адекватным и удобным для радикального удаления новообразования. Решение о данном дос-

тупе принято с учетом больших размеров опухоли, ее распространения в забрюшинное пространство и левосторонней локализации, вероятности озлокачествления, а также в связи с возможными затруднениями при ее отделении от окружающих структур (селезенка, левый надпочечник, хвост поджелудочной железы и др.).

Возможность трансформации нейрофибромы в злокачественную форму [5] подтверждается нашим материалом, что оправдывает необходимость совершенствования ранней диагностики и хирургического лечения нейрогенных опухолей средостения. Кроме того, длительный период бессимптомного течения приводит к росту опухоли до больших размеров, что также осложняет выбор хирургического доступа, объема операции и соблюдение принципа радикальности при ее выполнении.

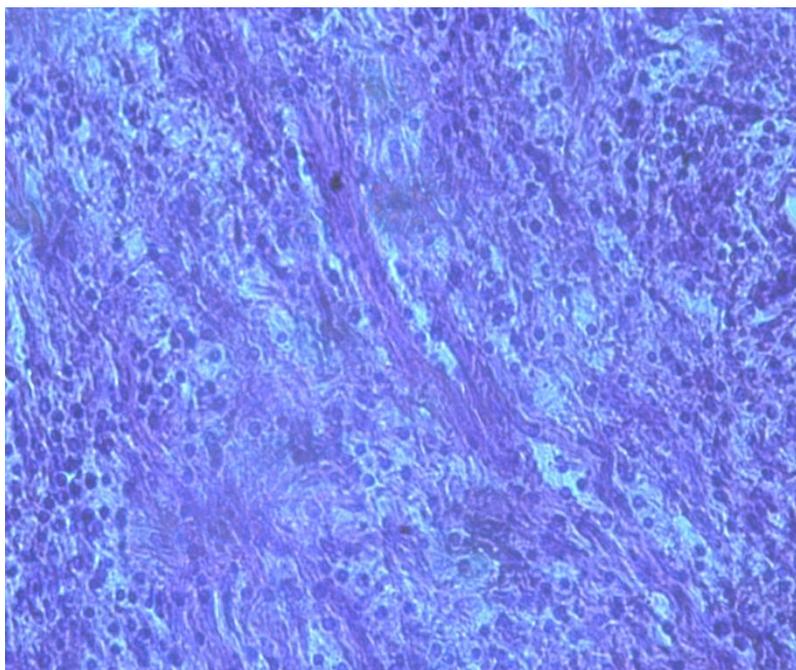


Рис. 3. Микропрепарат больной X. Шваннома. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200

**Заключение.** Представленный клинический материал свидетельствует о необходимости совершенствования методов ранней диагностики и хирургического лечения нейрогенных опухолей средостения, а также указывает на возможность малигнизации последних. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай локали-

зации шванномы в заднем средостении с распространением в забрюшинное пространство, что позволило выполнить морфологическую верификацию пункционным способом под контролем ультразвукового исследования и обусловило выбор адекватного нетипичного хирургического доступа для удаления опухоли.

## Литература

1. Яблонский П.К., Пищик В.Г. Опухоли и кисты средостения. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 484–495.
2. Сушко А.А., Прокопчик Н.И., Можейко М.А., Крона Ю.С. Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований средостения. Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. 2015; 3: 51–55.
3. Махаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Карселадзе А.И. Неврогенные опухоли средостения (обзор литературы). Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2007; 18 (4): 43–49.
4. Меликов С.А. Современные методы диагностики и лечения неврогенных опухолей забрюшинного пространства (обзор литературы). РМЖ. 2012; 2: 47.
5. Fu H., Lu B. Giant retroperitoneal schwannoma: a case report. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8 (7): 11598–11601.
6. Dede M., Yagci G., Yenen M.C., Gorgulu S. Retroperitoneal benign Schwannoma: report on three cases and analysis of clinicoradiologic findings. Tohoku J. Exp. Med. 2003; 200: 93–97.
7. Amin R., Waibel B.H. An Unusual Presentation of a Posterior Mediastinal Schwannoma Associated with Traumatic Hemothorax. Int. J. Pathol. 2016; 14 (2): 122–125.
8. Zulli C., Alberghina N., Grande G., Manno M. Retroperitoneal Schwannoma: When EUS-Guided FNA can Avoid Surgery. J. Gastrointest. Dig. Syst. 2016; 6: 443. DOI: 10.4172/2161-069X.1000443.
9. Аллаhverдиев А.К., Ахмедов Б.Б., Давыдов М.М., Давыдов М.И. Опухоли средостения и сердца: клинические рекомендации МЗ РФ. М.; 2014. 36.
10. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Нуралиев С.М., Атюков М.А. Торакоскопические операции при новообразованиях средостения. Вестн. СПб. ун-та. Сер. 11. 2008; 2: 119–127.
11. Тищенко А.М., Скорый Д.И., Смачило Р.М., Писецкая М.Э. Шваннома забрюшинного пространства – диагностическая загадка для хирурга. Клиническая онкология. 2016; 1 (21): 3–5.
12. Strauss D.C., Qureshi Y.A., Hayes A.J., Thomas J.M. Management of benign retroperitoneal schwannomas: a single-center experience. Am. J. Surg. 2011; 202 (2): 194–198.
13. Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Пикин Е.В., Филоненко Е.В. Возможности видеоторакоскопии в онкологической практике. Российский онкологический журнал. 2007; 4: 7–12.
14. Хамидуллин Р.Г., Сигал Е.И., Бурмистров М.В., Потанин В.П. Конверсия при торакоскопических операциях по поводу опухолевых и неопухолевых образований средостения. Онкохирургия. 2010; 2 (1): 21–26.
15. Афанасьев С.Г., Августиневич А.В. Возможности видеоторакоскопии в диагностике и лечении опухолей средостения. Сибирский онкологический журнал. 2010; прил. 2: 8.

## NEUROGENIC TUMOR OF THE MEDIASTINUM PROLIFERATING INTO RETROPERITONEUM

M.D. Romanov<sup>1</sup>, E.M. Kireeva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital № 4, Saransk, Russia

e-mail: mdromanov@ya.ru

*The goal of the study is to improve the results of diagnostics and surgical treatment of patients with large neurogenic tumors in the mediastinum proliferating into the retroperitoneum.*

*Materials and Methods. The authors present a clinical observation of a large-sized schwannoma, originating from the posterior mediastinum with proliferation into the retroperitoneum. They also consider peculiarities of diagnostics, the choice of surgical exposure and operation stages.*

*Results. The presented clinical material demonstrates the need to improve the organizational and technical aspects of early diagnosis in order to minimize operational injury and optimize the long-term prognosis after the removal of neurogenic mediastinal tumor oncotomy.*

**Keywords:** neurogenic tumors of the mediastinum, retroperitoneum, schwannoma, rare localization, peculiarities of diagnostics and surgical treatment.

**References**

1. Yablonskiy P.K., Pishchik V.G. Opukholi i kisty sredosteniya [Tumors and cysts of the mediastinum]. V kn.: Chuchalin A.G. *Respiratornaya meditsina: rukovodstvo* [Respiratory medicine: manual]. T. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 484–495 (in Russian).
2. Sushko A.A., Prokopchik N.I., Mozheyko M.A., Kropa Yu.S. Diagnostika i lechenie opukholey i opukholevidnykh obrazovaniy sredosteniya [Diagnosis and treatment of tumors and tumor formations of the mediastinum]. *Zhurnal Grodnenskogo gos. med. un-ta*. 2015; 3: 51–55 (in Russian).
3. Makhaladze Z.O., Davydov M.I., Polotskiy B.E., Karseladze A.I. Nevrogennye opukholi sredosteniya (obzor literatury) [Neurogenic tumors of the mediastinum (review)]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2007; 18 (4): 43–49 (in Russian).
4. Melikov S.A. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya nevrogennykh opukholey zabryushinnogo prostranstva (obzor literatury) [Modern methods of diagnosis and treatment of neurogenic tumors of retroperitoneum (review)]. *RMZh*. 2012; 2: 47 (in Russian).
5. Fu H., Lu B. Giant retroperitoneal schwannoma: a case report. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015; 8 (7): 11598–11601.
6. Dede M., Yagci G., Yenen M.C., Gorgulu S. Retroperitoneal benign Schwannoma: report on three cases and analysis of clinicoradiologic findings. *Tohoku J. Exp. Med*. 2003; 200: 93–97.
7. Amin R., Waibel B.H. An Unusual Presentation of a Posterior Mediastinal Schwannoma Associated with Traumatic Hemothorax. *Int. J. Pathol*. 2016; 14 (2): 122–125.
8. Zulli C., Alberghina N., Grande G., Manno M. Retroperitoneal Schwannoma: When EUS-Guided FNA can Avoid Surgery. *J. Gastrointest. Dig. Syst*. 2016; 6: 443. DOI: 10.4172/2161-069X.1000443.
9. Allakhverdiev A.K., Akhmedov B.B., Davydov M.M., Davydov M.I. *Opukholi sredosteniya i serdtsa: klinicheskie rekomendatsii MZ RF* [Tumors of the mediastinum and heart: clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow; 2014. 36 (in Russian).
10. Yablonskiy P.K., Pishchik V.G., Nuraliev S.M., Atyukov M.A. Torakoskopicheskie operatsii pri no-voobrazovaniyakh sredosteniya [Thoracoscopic surgery for mediastinum neoplasm]. *Vestn. SPb. un-ta. Ser. 11*. 2008; 2: 119–127 (in Russian).
11. Tishchenko A.M., Skoryy D.I., Smachilo R.M., Pisetskaya M.E. Shvannoma zabryushinnogo prostranstva – diagnosticheskaya zagadka dlya khirurga [Shvannoma of retroperitoneum – a diagnostic riddle for surgeons]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2016; 1 (21): 3–5 (in Russian).
12. Strauss D.C., Qureshi Y.A., Hayes A.J., Thomas J.M. Management of benign retroperitoneal schwannomas: a single-center experience. *Am. J. Surg*. 2011; 202 (2): 194–198.
13. Trakhtenberg A.Kh., Sokolov V.V., Pikin E.V., Filonenko E.V. Vozmozhnosti videotorakoskopii v onkologicheskoy praktike [Advantages of video thoracoscopy in oncology]. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. 2007; 4: 7–12 (in Russian).
14. Khamidullin R.G., Sigal E.I., Burmistrov M.V., Potanin V.P. Konversiya pri torakoskopicheskikh operatsiyakh po povodu opukholevykh i neopukholevykh obrazovaniyakh sredosteniya [Conversion in thoracoscopy for tumor and non-tumor mediastinal formations]. *Onkokhirurgiya*. 2010; 2 (1): 21–26 (in Russian).
15. Afanas'ev S.G., Avgustinovich A.V. Vozmozhnosti videotorakoskopii v diagnostike i lechenii opukholey sredosteniya. [Video thoracoscopy in the diagnosis and treatment of mediastinal tumors]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2010; pril. 2: 8 (in Russian).

УДК 616-006.6-091; 616-035.1; 616-039.37  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11362

## ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРНК В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Х. Торосян<sup>1,2</sup>, В.В. Родионов<sup>1,3</sup>, Ю.А. Веряскина<sup>4</sup>,  
В.В. Кометова<sup>3</sup>, М.Г. Шарафутдинов<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии  
и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия

e-mail: mxgirl@mail.ru

*Цель работы – оценить содержание микроРНК (miR) в ткани опухоли молочной железы женщин с рецидивом РМЖ (в течение 5 лет после проведенного комплексного лечения) и без рецидива заболевания.*

*Материалы и методы. Исследованы биоптаты злокачественных опухолей молочных желез 156 пациенток (72 чел. – с рецидивом опухоли – основная группа, 84 чел. – без рецидива – группа сравнения), проведен ретроспективный анализ их историй болезни. Все пациентки страдали первично-операбельным люминальным HER2-нео негативным РМЖ, по поводу чего получали комплексное стационарное лечение. Суммарный балл злокачественности (СБЗ) в группах составил 14–15 баллов. Кроме патоморфологических исследований, было определено содержание в опухоли miR методом ПЦР в реальном времени. Для обработки материала использовалась программа Statistica 6 (StatSoft Inc., США).*

*Результаты. Изменения индивидуальных корреляций в группах женщин с рецидивным и безрецидивным течением РМЖ идентичны в диапазоне Ki-67 6–20 %, при этом экспрессия miR у женщин основной группы со средними значениями СБЗ, средними значениями Ki-67 и в одинаковом диапазоне miR-21 различается только в соотношении онкосупрессорных miR.*

*Заключение. У женщин со средними значениями СБЗ и Ki-67, приближенными к пороговому значению, на характер течения заболевания ключевое влияние оказывает не абсолютное значение циклов miR, а соотношение miR-онкостимуляторов и онкосупрессоров. При этом наиболее информативными являются соотношения miR-21/miR-155 и miR-21/miR-205. Что касается соотношения miR-21/miR-125b, то разница соотношений была недостоверной.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, суммарный балл злокачественности, иммуногистохимия, микроРНК.

**Введение.** Онкологические заболевания – мировая проблема, которая затрагивает людей разных возрастов и социально-экономического статуса, проживающих как в развитых, так и в развивающихся странах. РМЖ занимает второе место в мире по частоте встречаемости после рака легких; по данным ВОЗ, в 2013 г. заболеваемость РМЖ составила 1,7 млн (11,9 %) случаев в структуре всей онкологической заболеваемости [1].

Заболеваемость РМЖ в странах мира с 2008 г. выросла на 20 %, что соответствует мировым тенденциям относительно общей онкологической заболеваемости. Однако

смертность от злокачественной патологии молочных желез снизилась за прошедшие 5 лет примерно на 14 % [2].

В России РМЖ составляет 18,3 % в общей структуре онкологической патологии и занимает первое место по частоте среди других локализаций злокачественных опухолей [1]. В настоящее время на учете в онкологических диспансерах состоит 642 205 женщин, получающих лечение по поводу данной патологии. Заболеваемость РМЖ в РФ в 2015 г. достигла 49,75 случая на 100 000 женского населения [3]. Темпы роста заболеваемости данным недугом неуклонно растут, что наносит

огромный экономический ущерб государству, связанный с инвалидизацией и смертностью работоспособного населения [2].

Согласно последним статистическим исследованиям, в Российской Федерации в 2016 г. было выявлено 68 205 новых случаев РМЖ, а прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 21,39 % [3, 4]. Отдельные источники такой высокий показатель связывают с совершенствованием диагностики и выявлением ранних форм РМЖ. Так, в 2016 г. РМЖ I–II стадий был диагностирован у 69,7 % пациенток, в то время как десять лет назад этот показатель составлял 61,8 % [2]. К сожалению, РМЖ в стадии *in situ* был диагностирован только у 900 женщин (1,3 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований молочной железы) [2].

Отметим, что РМЖ остается ведущей причиной онкологической смертности среди женского населения. В РФ смертность от РМЖ в 2015 г. составила 15,17 случая на 100 000 женского населения. Причем в течение последних 10 лет этот показатель уменьшился на 12,53 % [3].

В настоящее время активно ведется поиск новых диагностических критериев, позволяющих более точно спрогнозировать течение онкологического процесса и индивидуализировать лечебную тактику.

Особый интерес для изучения представляют исследования микроРНК (miR) как потенциального прогностического маркера при РМЖ.

МикроРНК представляют собой группу небольших некодирующих РНК, способных регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с нетранслируемой областью 3'-конца целевых мРНК. Это приводит к расщеплению мРНК-мишени с помощью рибонуклеазы AGO2 или к ингибированию трансляции [5]. Кроме того, miR могут оказывать свое действие путем регуляции отношений между факторами и мРНК-мишенями [6]. Нарушение регуляции экспрессии miR и потенциальной экспрессии измененного гена может способствовать возникновению раковой опухоли, фенотипически отличной от нормальной ткани [7].

В связи с вышеизложенным вопросы, касающиеся своевременной диагностики и прогноза проводимой терапии, приобретают особую значимость.

**Цель исследования.** Оценка содержания miR в ткани опухоли женщин с рецидивом (в течение 5 лет после проведенного комплексного лечения) и без рецидива заболевания.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на кафедре онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», клиническая база – Ульяновский областной клинический онкологический диспансер. Исследования микроРНК проводились в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), а также Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Изучению подвергались биоптаты злокачественных опухолей молочных желез 156 пациенток, находившихся на лечении в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере.

Также проводился ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт этих пациенток. Все пациентки были распределены по двум группам в зависимости от рецидива опухолевого процесса, развившегося в течение последующих 5 лет после проведения операции. Женщины с рецидивом опухоли (72 чел.) составили основную группу, пациентки с безрецидивным течением (84 чел.) – группу сравнения. Возраст больных, включенных в исследование, находился в диапазоне 45–70 лет, средний возраст составил  $54,6 \pm 2,4$  года.

Все пациентки получали стационарное лечение в соответствии с верифицированным на догоспитальном этапе диагнозом рака молочной железы I и II степеней (первично-операбельные опухоли). Стадия процесса была подтверждена патоморфологически после выполнения оперативного лечения и определялась согласно международной классификации TNM в редакции от 2010 г. Биологический подтип опухолей определялся иммуногистохимически по стандартным критериям (рецепторы эстрогена и прогестерона, HER-2/neu-статус и уровень индекса пролиферации Ki-67). Согласно полученным дан-

ным все пациентки страдали люминальным HER-2/neu негативным РМЖ.

Полученные срезы опухоли окрашивали гематоксилин-эозином, выборочно гематоксилином и пикрофуксином по Ван Гизону на коллагеновые волокна, часть срезов окрашивали альциановым синим на выявление кислых гликозаминогликанов. Микроскопические препараты исследовали методом обзорной микроскопии на световом микроскопе Leica DME (Германия). В патоморфологическом заключении у каждой из пациенток указывался суммарный балл злокачественности (СБЗ) [8]. СБЗ предусматривал расчет морфологических параметров опухоли в баллах: степени дифференцировки опухоли (1–3 балла), клеточного полиморфизма (1–3 балла), митотической активности (1–3 балла), характера инвазивного роста (1–5 баллов), опухолевых эмбол в сосудах стромы (0–3 балла), клеточной реакции в строме опухоли (0–3 балла). Таким образом, СБЗ опухолей может варьировать от 4 до 20 баллов:

1) опухоли с очень низким злокачественным потенциалом, без видимого контакта с сосудами стромы – 4–9 баллов;

2) опухоли с низким злокачественным потенциалом, с преимущественно местным лимфогенным метастазированием – 10–13 баллов;

3) опухоли с умеренным злокачественным потенциалом, обладающие способностью к местному лимфогенному и гематогенному метастазированию, – 14–17 баллов;

4) опухоли с высоким злокачественным потенциалом (с любым количеством опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, с инвазией в кровеносные сосуды стромы) – 18–20 баллов [8].

По СБЗ все женщины относились к умеренной группе риска по развитию рецидива заболевания. СБЗ в группах составил 14–15 баллов. Женщины с высоким и низким СБЗ исключались из исследования.

Гистологическая характеристика опухолей, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

#### Гистологические варианты РМЖ у женщин выделенных групп, n (%)

Группа женщин	Инфильтрирующий дольковый рак (ИДР)	Инфильтрирующий протоковый рак (ИПР)	Инфильтрирующий смешанный рак (ИСП)
Основная группа (n=72)	12 (16,7±4,4)	43 (59,7±5,8)	17 (23,6±5,0)
Группа сравнения (n=84)	15 (17,9±4,2)	48 (57,1±5,4)	21 (25,0±4,8)
P <sub>1-2</sub>	>0,05	>0,05	>0,05

**Примечание.** p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, распределение по гистологическим формам РМЖ в группах не имело достоверных различий, в то же время внутри каждой группы наибольшая доля приходилась на инфильтрирующий протоковый рак (ИПР), частота которого в основной группе составила 59,7±5,8 %, а в группе сравнения – 57,1±5,4 %, что согласуется с данными литературы о распространенности этой формы патологического процесса [9].

Наибольшее число рецидивов заболевания было отмечено в первые два года после проведенного комплексного лечения (в общей сложности на них пришлось 50 (69,4±5,5 %) случаев) (табл. 2). В последующие годы рецидивирование процесса снижалось. На 5-й год наблюдения рецидив был выявлен только у 4 (5,6±2,7 %) женщин. Наиболее часто встречались рецидивы у женщин с инфильтрирующим протоковым раком – 43 (59,7±5,8 %) случая.

Таблица 2

**Частота рецидивов у женщин основной группы в зависимости от гистологического варианта опухоли, n (%)**

Время рецидива опухоли	Инфильтрирующий дольковый рак (n=12)	Инфильтрирующий протоковый рак (n=43)	Инфильтрирующий смешанный рак (n=17)	Всего
1-й год	5 (41,7±14,8)	12 (27,9±6,9)	7 (41,2±12,3)	24 (33,3±5,6)
2-й год	7 (58,3±14,9)	14 (32,6±7,2)	5 (29,4±11,4)	26 (36,1±5,7)
3-й год	-	8 (18,6±6,0)	3 (17,6±9,5)	11 (36,1±5,7)
4-й год	-	6 (13,9±5,3)	1 (5,0±5,9)	7 (9,7±3,5)
5-й год	-	3 (6,9±3,9)	1 (5,9±5,9)	4 (5,6±2,7)

Также для оценки опухоли применялись иммуногистохимические методы (ИГХ) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

С помощью ИГХ определялись наличие и уровень экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР) в первичной опухоли, значение индекса пролиферации Ki-67 и экспрессия HER-2/neu (метод D.C. Allred). При спорном (++) результате ИГХ-анализа на HER-2/neu проводилось определение амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ (FISH/CISH). В процессе анализа использовался стандартный протокол компании «Дако».

Методом ПЦР в реальном времени по стандартной методике определялось содержание miR-21, miR-155, miR-205 и miR-125b как наиболее информативных в прогностическом плане маркеров распространения опухоли.

Собранные в процессе работы первичные данные вносились в базу в виде таблиц-файлов, для обработки которых использовалась программа Statistica 6 (StatSoft Inc., США). В программе производилась первичная группировка полученного материала, отдельные статистические расчеты.

Строились вариационные ряды, для всех параметров в которых вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения (a=Std. Dev.) и

стандартная ошибка (t=Std. Error). Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Стьюдента. Полученные результаты считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

Отметим, что нами намеренно не были сопоставлены значения miR в опухолевой и здоровой ткани, поскольку такие исследования проводились ранее и достаточно широко освещены в литературе [10–12].

Для определения диагностической ценности содержания miR нами были выбраны те из них, изменения экспрессии которых в развитии РМЖ были доказаны более ранними работами: miR-21, miR-155, miR-205 и miR-125b [13, 14].

**Результаты.** Были проведены корреляционные параллели между индивидуальными показателями miR женщин с идентичными показателями СБЗ с Ki-67 в диапазоне 6–16 % (табл. 3).

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, в группе женщин с рецидивом РМЖ экспрессия miR-21 оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения, в то время как остальные показатели – значительно ниже, чем в группе сравнения.

Более наглядно соотношение индивидуальных корреляций в группах отражено на рис. 1.

Таблица 3

## Индивидуальные корреляции miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в диапазоне 6–16 %

Название miR	Основная группа (n=19)		Группа сравнения (n=59)		P <sub>1-2</sub>
	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	
miR-21	0,01–0,99	0,68±0,10	0,02–0,48	0,22±0,1	<0,01
miR-155	0,04–0,52	0,23±0,04	0,3–0,98	0,57±0,08	<0,001
miR-125b	0,07–0,44	0,32±0,01	0,52–0,94	0,73±0,04	<0,001
miR-205	0,03–0,37	0,11±0,03	0,4–0,95	0,62±0,06	<0,001

Примечание. p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

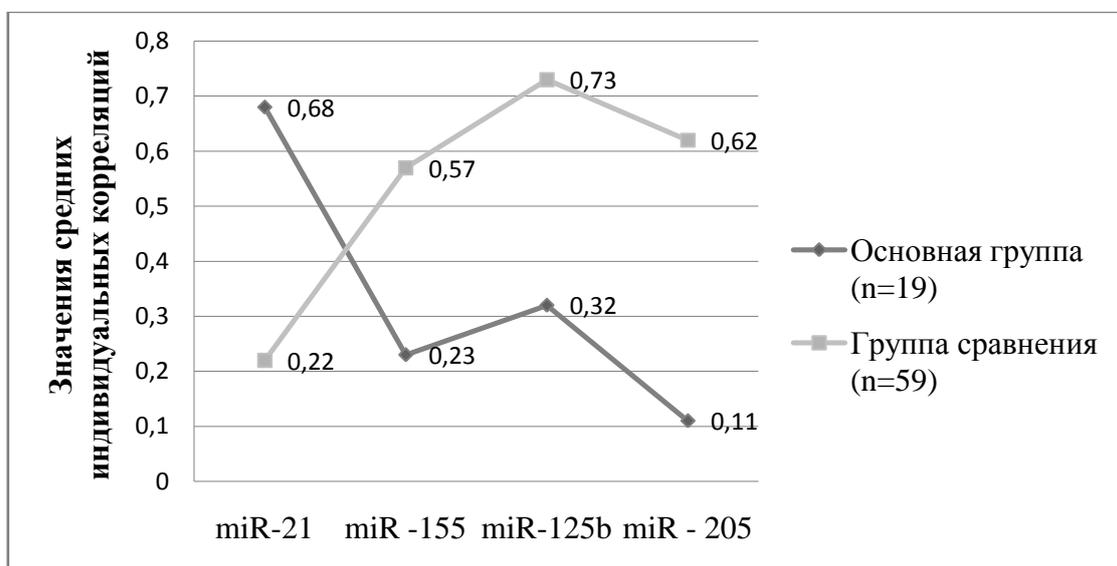


Рис. 1. Средние значения индивидуальных корреляций miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в диапазоне 6–16 %

Полученные результаты подтверждают данные литературы о роли негативной регуляции генов-супрессоров в патогенезе опухоли [15, 16].

Далее были сопоставлены индивидуальные корреляции miR в опухолях женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в пределах 17–20 % (табл. 4).

Учитывая тот факт, что изменения индивидуальных корреляций в группах женщин с рецидивным и безрецидивным течением РМЖ идентичны в диапазоне Ki-67 6–20 %, мы сравнили соотношения отдельных корреляционных изменений исследуемых miR.

Поскольку наиболее исследованным показателем в практике развития опухолей является miR-21 – онкоген, увеличивающий пролиферативную и инвазивную активность опухолевых клеток [17–19], то именно его мы взяли за отправной критерий изменений остальных показателей микроРНК в группах, отобрав образцы опухолей женщин с диапазоном индивидуальных корреляций miR-21 в пределах 0,01–0,52 (аналогичным таковому у женщин группы сравнения с безрецидивным течением рака молочной железы) (табл. 5).

Таблица 4

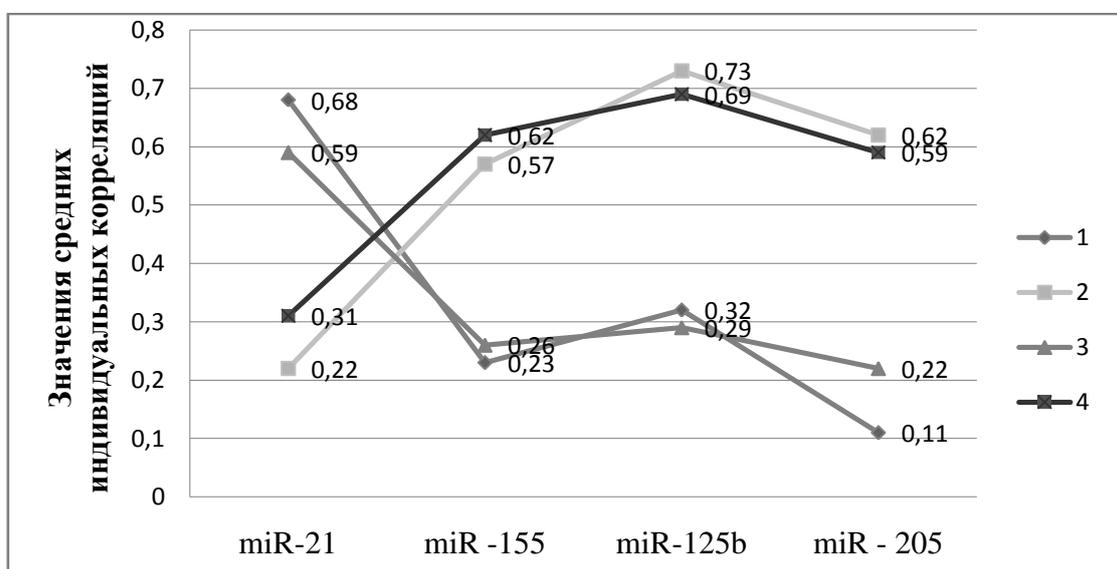
**Индивидуальные корреляции miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в диапазоне 17–20 %**

Название miR	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=13)		P <sub>1-2</sub>
	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	
miR-21	0,03–0,89	0,59±0,02	0,04–0,52	0,31±0,02	<0,001
miR-155	0,03–0,61	0,26±0,03	0,32–0,98	0,62±0,07	<0,001
miR-125b	0,04–0,51	0,29±0,02	0,48–0,91	0,69±0,02	<0,001
miR-205	0,02–0,41	0,22±0,04	0,60–0,92	0,59±0,03	<0,001

**Примечание.** p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

Очевидно, что индивидуальные корреляции miR при значениях Ki-67 в диапазонах 6–16 и 17–20 % носили однонаправленный характер и практически не имели различий. Наглядно соотношения индивидуальных корреляций miR представлены на рис. 2.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у женщин основной группы при низких значениях СБЗ, средних значениях Ki-67 и одинаковом диапазоне miR-21 имелись различия в соотношении экспрессии только онкосупрессорных miR (рис. 3).



**Рис. 2.** Показатели средних индивидуальных корреляций miR в группах:  
 1 – основная группа (n=19), 2 – группа сравнения (n=59) – у женщин с показателями Ki-67 в диапазоне 6–16 %;  
 3 – основная группа (n=32), 4 – группа сравнения (n=13) – у женщин с показателями Ki-67 в диапазоне 17–20 %

Таблица 5

Соотношение корреляций miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп (при miR-21 в диапазоне 0,01–0,52, среднее значение в основной группе – 0,28±0,02, в группе сравнения – 0,27±0,01)

Название miR	Основная группа (с рецидивом) (n=72)		Группа сравнения (безрецидивная) (n=27)		P <sub>1-2</sub>
	Соотношение корреляций miR (M±m)	Среднее значение	Соотношение корреляций miR (M±m)	Среднее значение	
miR-155	1,30±0,02	0,21±0,01	2,60±0,02	0,60±0,06	<0,001
miR-125b	0,70±0,01	0,41±0,02	2,60±0,01	0,71±0,03	>0,05
miR-205	2,80±0,02	0,10±0,03	2,20±0,02	0,59±0,03	<0,001

Примечание. p<sub>1-2</sub> – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

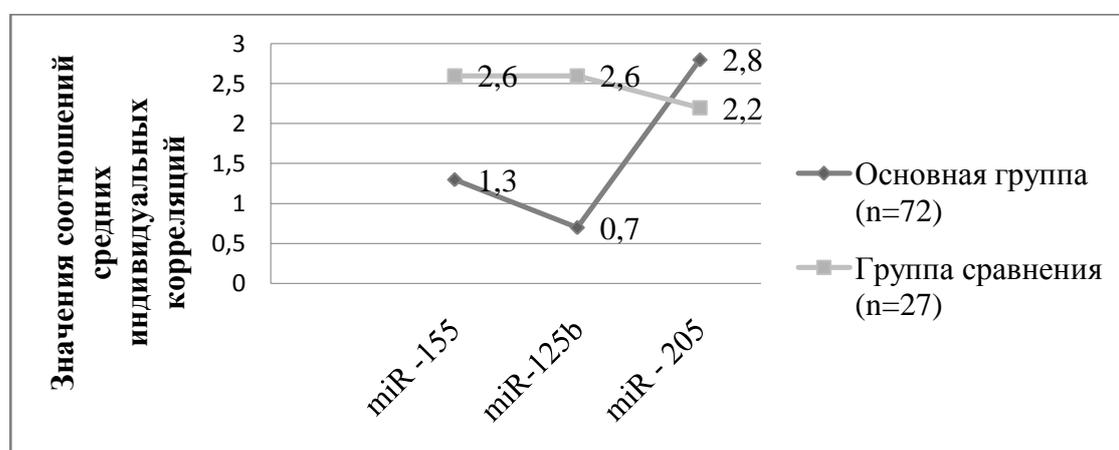


Рис. 3. Соотношение miR внутри сравниваемых групп

**Заключение.** Таким образом, можно сделать вывод, что у женщин со средним значением СБЗ и Ki-67, приближенным к пороговому значению, на характер течения заболевания ключевое влияние оказывает не абсолютное значение циклов miR, а соотношение miR-онкостимуляторов и онкосупрессоров. При этом наиболее информативными являются соотношения miR-21/miR-155 и miR-21/miR-205. Что касается соотношения

miR-21/miR-125b, то разница соотношений была недостоверной.

В связи с этим у женщин со средним злокачественным потенциалом по СБЗ 14–17 баллов и содержанию Ki-67 в пределах 6–20 % в прогнозе течения заболевания и для персонализации химиотерапии целесообразно исследовать соотношения miR-21/miR-155 и miR-21/miR-205 в ткани опухоли.

### Литература

1. Жукова Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11 (3): 182–191.
2. Arora N., King T.A., Jacks L.M., Stempel M.M., Patil S., Morris E., Morrow M. Impact of breast density on the presenting features of malignancy. Ann. Surg. Oncol. 2010; 17: 211–228.
3. Семглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семглазова Т.Ю., Семглазов В.В., Дашян Г.А., Манихас А.Г. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. СПб.; 2013. 234.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; 2016. 184.

5. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2004; 5: 522–531.
6. Dvinge H., Git A., Gräf S., Salmon-Divon M., Curtis C., Sottoriva A. The shaping and functional consequences of the microRNA landscape in breast cancer. *Nature.* 2013; 497: 378–382.
7. Pillai R.S. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA.* 2005; 11: 1753–1761.
8. Занкин В.В., Кометова В.В., Лазаревский М.М. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы). *Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии. Модниковские чтения: материалы VI Российской научно-практической конференции.* Ульяновск; 2009: 48–50.
9. Chan S.N., Wu C.W., Li A.F., Chi C.W., Lin W.C. MiR-21 microRNA expression in human gastric carcinoma and its clinical association. *Anticancer Res.* 2008; 28 (2A): 907–911.
10. Huang Y., Wang J., Yu X., Wang Z.B., Xu T.S., Cheng X.C. Некодирующие РНК и болезни. *Молекулярная биология.* 2013; 47: 531–544.
11. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004; 431: 350–355.
12. Bushati N., Cohen S.M. MicroRNA functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23: 175–205.
13. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (2): 180–190.
14. Liu G., Friggeri A., Yang Y. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (8): 1589–1597.
15. Yin K., Yin W., Wang Y., Zhou L., Liu Y., Yang G. MiR-206 suppresses epithelial mesenchymal transition by targeting TGF- $\beta$  signaling in estrogen receptor positive breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24537–24548.
16. Wang F., Li L., Chen Z., Zhu M., Gu Y. MicroRNA-214 acts as a potential oncogene in breast cancer by targeting the PTEN-PI3K/Akt signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine.* 2016; 37 (5): 1421–1428.
17. Cullen B.R. Viral and cellular messenger RNA targets of microRNAs. *Nature.* 2009; 457: 421–425.
18. Lewis B.P., Shih L.H., Jones Rhodes M.W. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell.* 2003; 787–798.
19. Esquella Kersher A., Slack F. Oncomirs – microRNA with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 259–269.

## CHANGES OF MICRORNA IN FORECAST OF BREAST CANCER RECURRENCE

**M.Kh. Torosyan<sup>1,2</sup>, V.V. Rodionov<sup>1,3</sup>, Yu.A. Veryaskina<sup>4</sup>, V.V. Kometova<sup>3</sup>,  
M.G. Sharafutdinov<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>Regional Clinic Cancer Centre, Ulyanovsk, Russia;

<sup>3</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia

e-mail: mxgirl@mail.ru

*The objective of the study is to estimate the microRNA content in the breast tumor tissue of women with recurrent breast cancer (within 5 years after the complex treatment) and without disease recurrence.*

*Materials and Methods. The authors examined biopsy samples of mammary malignant tumors in 156 patients. The treatment group enrolled 72 patients with tumor recurrence; the experimental group consisted of 84 patients without relapse. They also conducted a retrospective analysis of patients' histories. All patients suffered primary-operable luminal HER2-neo negative breast cancer, and underwent complex in-patient treatment. The total malignancy score (TMS) in the groups was 14–15 points. Besides pathomorphological studies, the microRNA content in the tumor was estimated by real-time PCR. Statistica 6 (StatSoft Inc., USA) was used for material processing.*

*Results. Groups of women with recurrent and disease-free breast cancer demonstrated identical changes in individual correlations in Ki-67 range (6–20 %). In the same microRNA-21 range, MicroRNA expres-*

sion in women of the treatment group with mean TMS and Ki-67 values differs only in correlation of tumor suppressor microRNA.

*Conclusion.* The ratio of microRNA tumour-stimulators and tumor-suppressors (not the absolute value of microRNA cycles) influence the disease state in women mean of TMS and Ki-67 values, which are close to the threshold value. Thus, the most informative are microRNA-21/microRNA-155 and microRNA-21/microRNA-205 correlations. MicroRNA-21/microRNA-125b correlation difference was weak.

*Keywords:* breast cancer, total malignancy score, immunohistochemistry, microRNA.

## References

1. Zhukova L.G. Sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy targetnoy terapii pri rake molochnoy zhelezy [Modern potentials and prospects of breast cancer target therapy]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (3): 182–191 (in Russian).
2. Arora N., King T.A., Jacks L.M., Stempel M.M., Patil S., Morris E., Morrow M. Impact of breast density on the presenting features of malignancy. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 211–228.
3. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Manikhas A.G. *Opukholi reproduktivnoy sistemy. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka molochnoy zhelezy* [Tumors of the reproductive system. Clinical recommendations for breast cancer diagnosis and treatment]. St. Petersburg; 2013. 234 (in Russian).
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu* [Cancer care in Russia in 2016]. Moscow: FGU MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmed-tekhnologiy; 2016. 184 (in Russian).
5. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2004; 5: 522–531.
6. Dvinge H., Git A., Gräf S., Salmon-Divon M., Curtis C., Sottoriva A. The shaping and functional consequences of the microRNA landscape in breast cancer. *Nature.* 2013; 497: 378–382.
7. Pillai R.S. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA.* 2005; 11: 1753–1761.
8. Zankin V.V., Kometova V.V., Lazarevskiy M.M. Gistologicheskaya stepen' zlokachestvennosti epiteli-al'nykh opukholey kak faktor prognoza ikh retsidivirovaniya i metastazirovaniya posle radikal'nogo lecheniya (vzglyad patomorfologa na klinicheskie problemy) [Histological degree of epithelial tumor malignancy as a predictor of their recurrence and metastasis after radical treatment (pathomorphological view on clinical problems)]. *Vysokotekhnologichnye metody diagnostiki i lecheniya v onkologii. Modnikovskie chteniya: materialy VI Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [High-tech methods of cancer diagnosis and treatment. Modnikov readings: Proceedings of the 6<sup>th</sup> Russian Scientific and Practical Conference]. Ulyanovsk; 2009: 48–50 (in Russian).
9. Chan S.N., Wu C.W., Li A.F., Chi C.W., Lin W.C. MiR-21 microRNA expression in human gastric carcinoma and its clinical association. *Anticancer Res.* 2008; 28 (2A): 907–911.
10. Huang Y., Wang J., Yu X., Wang Z.B., Xu T.S., Cheng X.C. Nekodiruyushchie RNK i bolezni [Non-coding DNA and diseases]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2013; 47: 531–544 (in Russian).
11. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004; 431: 350–355.
12. Bushati N., Cohen S.M. MicroRNA functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23: 175–205.
13. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (2): 180–190.
14. Liu G., Friggeri A., Yang Y. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (8): 1589–1597.
15. Yin K., Yin W., Wang Y., Zhou L., Liu Y., Yang G. MiR-206 suppresses epithelial mesenchymal transition by targeting TGF- $\beta$  signaling in estrogen receptor positive breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24537–24548.
16. Wang F., Li L., Chen Z., Zhu M., Gu Y. MicroRNA-214 acts as a potential oncogene in breast cancer by targeting the PTEN-PI3K/Akt signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine.* 2016; 37 (5): 1421–1428.
17. Cullen B.R. Viral and cellular messenger RNA targets of microRNAs. *Nature.* 2009; 457: 421–425.
18. Lewis B.P., Shih L.H., Jones Rhodes M.W. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell.* 2003; 115: 787–798.
19. Esquella Kersher A., Slack F. Oncomirs – microRNA with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 259–269.

УДК 616.65-002-006

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11363

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Б. Чигирева, С.В. Панченко, М.Г. Шарафутдинов, М.А. Тонеева

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

e-mail: inchy08@yandex.ru

*Цель.* Оценить информативность неинвазивных методов диагностики для раннего выявления рака предстательной железы.

*Материалы и методы.* У 73 пациентов с подозрением на рак предстательной железы проведен сравнительный анализ методов ранней диагностики рака предстательной железы, таких как пальцевое ректальное исследование (ПРИ), определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), компрессионная соноэластография (КЭГ) и определение экспрессии гена РСА3 в моче.

*Результаты.* Использование комплекса клинических, лабораторных и лучевых методов, включающего ПРИ, анализ крови на ПСА, ТРУЗИ с применением методики КЭГ, анализ мочи на РСА3, улучшает диагностику рака предстательной железы. Включение КЭГ в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы увеличивает чувствительность до 71,4 %, специфичность до 94,4 %, точность до 82,1 %, предсказательную ценность положительного теста до 93,8 %, предсказательную ценность отрицательного теста до 73,9 % и улучшает качество диагностического теста. Методика определения экспрессии РСА3 имеет большую, чем КЭГ, чувствительность, точность и предсказательную ценность отрицательного теста, а также наилучшее из исследуемых тестов качество. Включение компрессионной эластографии в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы значительно увеличивает информативность стандартной диагностической триады.

*Заключение.* Выявлено, что добавление компрессионной соноэластографии предстательной железы и определение экспрессии РСА3 в моче улучшают раннюю неинвазивную диагностику рака предстательной железы.

*Ключевые слова:* рак предстательной железы, простатспецифический антиген, трансректальное ультразвуковое исследование, компрессионная соноэластография, РСА3.

**Введение.** Проблема ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ) имеет актуальную и практическую значимость ввиду неуклонного роста заболеваемости и смертности от данной патологии [1]. Так, в мире в структуре смертности от онкопатологии у мужчин РПЖ занимает пятое место [2], а РФ за последние 5 лет вышел на третье место после злокачественных новообразований органов дыхания и желудка [3].

В настоящее время широкое применение нашли неинвазивные методы диагностики РПЖ: пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови. В то же время определение уровня ПСА и ПРИ являются не совсем оправданными ме-

тодами диагностики РПЖ за счет частого получения ложноположительных результатов и последующей вынужденной биопсии предстательной железы. Основываясь на результатах крупных рандомизированных исследований, подавляющее большинство урологических сообществ пришло к заключению, что широкое использование ПСА-скрининга, в т.ч. в сочетании с ПРИ, нецелесообразно [4, 5]. Поэтому ранняя доклиническая диагностика РПЖ остается одной из важных проблем в онкоурологии и заставляет искать новые методы раннего выявления РПЖ. В связи с этим в настоящее время изучается эффективность применения компрессионной соноэластографии (КЭГ) и определения экспрессии гена РСА3 в моче наряду с диагностиче-

ской триадой (ПРИ, определением уровня ПСА и трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ)) [6–8].

**Цель исследования.** Оценить информативность неинвазивных методов диагностики для раннего выявления рака предстательной железы.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 73 пациента в возрасте от 51,5 до 73,3 года, средний возраст составил  $59,1 \pm 11,1$  года. Всем пациентам с подозрением на РПЖ были проведены ПРИ, определение уровня сывороточного ПСА, наличия экспрессии мРНК гена PСА3 в моче с помощью полимеразной цепной реакции, КЭГ и трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под контролем ультразвукового исследования. Для подтверждения диагноза РПЖ, его этиологии и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики, включая КТ и МРТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментативным, коллометрическим, ферментативно-коллометрическим, иммунотурбидиметрическим и кинетическим методами диагностическим комплексом Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Для оценки эластографических изменений в предстательной железе использовалась классификация эластограмм К. Камоi, включающая изучение 5 типов [9]. К первому типу относились трехцветные изображения при простых кистах, ко второму – все эластичные структуры, картирующиеся преимущественно зеленым цветом, к третьему – мозаичная картина образований, к четвертому – структуры, в которых в равной степени встречались и плотные, и эластичные участки, картирующиеся синим и зеленым цветами, к пятому типу – структуры высокой плотности или жесткие синего цвета.

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистик. Полученный статистический материал группировался в вариационные ряды, которые да-

лее анализировались на соответствие распределения с помощью дескриптивной статистики, закона распределения Гаусса–Лапласа. Также для анализа полученного статистического материала использовались непараметрические методы статистики, которые основывались на конкордации Кендалла и критериев Фридмана. Использовались средние величины:  $M \pm SD$  ( $M$  – средняя величина,  $SD$  – стандартное отклонение). Проводилась группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при  $p < 0,05$  по  $t$ -значениям Стьюдента. По величинам интерквартильного размаха оценивалась величина распределения плотности Гаусса. С помощью корреляционно-матричного метода статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Связи между признаками определялись как слабые и сильные, их критерии оценивались по шкале Чеддока:  $0,1 < r < 0,3$  – слабая;  $0,3 < r < 0,5$  – умеренная;  $0,5 < r < 0,7$  – заметная;  $0,7 < r < 0,9$  – высокая;  $0,9 < r < 1,0$  – весьма высокая. Непосредственно статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи компьютерной статистической программы StatSoft Statistica, версия 10.0. Использование вышеописанных методик дало возможность избежать статистических ошибок при обработке полученного материала и оценить результаты на основе принципа доказательной медицины. Также широкое использование плеяды статистических методов исследования обеспечило высокую степень достоверности полученных результатов и сделанных выводов.

**Результаты и обсуждение.** Уровни сывороточного ПСА составили от 0,70 до 437,52 нг/мл, в среднем –  $23,7 \pm 29,7$  нг/мл. У 13 (17,8 %) больных уровень ПСА находился в пределах нормы и не превышал 4 нг/мл. При пальцевом ректальном исследовании патология выявлена у 62 (84,9 %) пациентов. При проведении эластографических исследований в предстательной железе 2-й тип эластографической картины был выявлен у 7 (9,6 %), 3-й тип – у 4 (5,5 %), 4-й тип – у 12 (16,4 %) и 5-й тип – у 16 (21,9 %) паци-

ентов, в остальных 34 (46,6 %) случаях констатировался 1-й тип эластографии.

Учитывая вышесказанное, была изучена зависимость эластографических данных от степени дифференцировки РПЖ (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что наиболее часто (34 (46,7 %) случая) отмечался 1-й тип эластографических изменений в предстательной железе и преимущественно при умеренно дифференциро-

ванном РПЖ (19 (26,1 %)), наименее часто – 3-й тип (4 (5,5 %) пациента).

Также были проведены морфологические исследования в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии РСА3 (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что при морфологических исследованиях наличие и отсутствие экспрессии РСА3 находилось в одинаковых пропорциях.

Таблица 1

**Результаты исследований, распределенные  
в зависимости от эластографических данных и степени дифференцировки РПЖ**

Степень дифференцировки РПЖ	Эластографические типы				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Высокодифференцированный	9 (12,3 %)	5 (6,8 %)	1 (1,7 %)	3 (4,1 %)	5 (6,8 %)
Умеренно дифференцированный	19 (26,1 %)	1 (1,7 %)	2 (1,7 %)	2 (2,7 %)	6 (8,2 %)
Низкодифференцированный	6 (8,2 %)	1 (1,7 %)	1 (3,4 %)	7 (9,6 %)	5 (6,8 %)
Всего	34 (46,7 %)	7 (9,7 %)	4 (5,5 %)	12 (16,6 %)	16 (21,9 %)

Таблица 2

**Результаты исследования, распределенные  
в соответствии с экспрессией РСА3 и суммой баллов по Глиссону**

Показатели опухоли	Экспрессия положительная	Экспрессия отрицательная
Доброкачественные (абс.)	2 (2,7 %)	20 (27,4 %)
Злокачественные (абс.)	35 (47,9 %)	16 (21,9 %)
Глиссон <6 (абс.)	-	-
Глиссон 6 (абс.)	13 (17,8 %)	6 (8,2 %)
Глиссон 7 (абс.)	12 (16,4 %)	2 (2,7 %)
Глиссон 8 (абс.)	4 (5,5 %)	3 (4,1 %)
Глиссон 9 (абс.)	5 (6,8 %)	3 (4,1 %)
Глиссон 10 (абс.)	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)
Всего	37 (50,6 %)	36 (49,4 %)

Распределение результатов гистологического исследования по степени дифференцировки рака по наличию или отсутствию экспрессии РСА3 показано в табл. 3. Выявлено,

что наиболее часто (46 (62,9 %) случаев) регистрировалась положительная экспрессия РСА3 при высокодифференцированной степени РПЖ.

Таблица 3

**Результаты исследований, распределенные  
в зависимости от экспрессии РСА3 и степени дифференцировки РПЖ**

Степень дифференцировки РПЖ	Экспрессия положительная	Экспрессия отрицательная
Высокодифференцированный	22 (30,1 %)	11 (15,1 %)
Умеренно дифференцированный	15 (20,5 %)	13 (17,8 %)
Низкодифференцированный	9 (12,3 %)	3 (4,2 %)
Всего	46 (62,9 %)	27 (37,1 %)

Кроме того, был проведен анализ информативности КЭГ и определения экспрессии РСА3 в моче в диагностике РПЖ в сравнении со стандартной диагностической триадой (табл. 4–5). Наибольшая чувствительность (90,9 %) отмечена при проведении традиционных для диагностики РПЖ методик: ПРИ в сочетании с определением ПСА в сыворотке крови. Однако эти методы показали очень низкую специфичность – 5,9 %. Информативность стандартной диагностической триады оказалась невысокой: чувствительность – 61,9 %, специфичность – 72,2 %,

точность – 66,7 %. Добавление к этим методикам КЭГ повысило чувствительность до 71,4 %, специфичность – до 94,4 %, точность – до 82,1 %. Показатели информативности при проведении ПРИ+ПСА+ТРУЗИ+КЭГ и определении экспрессии РСА3 сопоставимы. Также наилучшее качество диагностического теста оказалось у методики РСА3 ( $r=0,986$ ; ДИ 0,975–0,997) и при использовании КЭГ ( $r=0,934$ ; ДИ 0,924–0,943). Стандартная диагностическая триада (ПРИ+ПСА+ТРУЗИ) имела более низкое качество теста ( $r=0,894$ ; ДИ 0,886–0,902).

Таблица 4

**Сравнение показателей информативности различных методик в диагностике РПЖ, %**

Показатель информативности	ПРИ+ПСА	ПРИ+ПСА+ТРУЗИ	ПРИ+ПСА+ТРУЗИ+КЭГ	РСА3
Чувствительность	90,9	61,9	71,4	78,9
Специфичность	5,9	72,2	94,4	93,3
Точность	53,8	66,7	82,1	85,3
Предсказательная ценность положительного теста	55,6	72,2	93,8	93,8
Предсказательная ценность отрицательного теста	33,3	61,9	73,9	77,8

Таблица 5

**Значения коэффициентов Спирмена  
для различных диагностических методик в диагностике РПЖ**

Диагностические методики	$r$	95 % ДИ	$p$
ПРИ+ПСА	0,914	0,906–0,923	<0,001
ПРИ+ПСА+ТРУЗИ	0,894	0,886–0,902	
ПРИ+ПСА+ТРУЗИ+КЭГ	0,934	0,924–0,943	
РСА3	0,986	0,975–0,997	

Также была изучена взаимосвязь эластографического типа с несколькими показателями: суммой баллов по Глисону, степени дифференцировки РПЖ и стадией РПЖ. Во всех случаях выявлена высокозначимая умеренная прямая корреляция эластографического типа с указанными параметрами: суммой баллов по Глисону ( $r=0,71$ ;  $p=0,000007$ ), степенью дифференцировки РПЖ ( $r=0,42$ ;  $p=0,007444$ ) и стадией РПЖ ( $r=0,52$ ;  $p=0,000902$ ). В то же время при изучении взаимосвязи экспрессии РСА3 с суммой баллов по Глисону, степенью дифференцировки и стадией РПЖ статистически значимой корреляции между указанными параметрами установлено не было.

#### Выводы:

1. Использование комплекса клинических, лабораторных и лучевых методов, включающего ПРИ, анализ крови на ПСА, ТРУЗИ с применением методики КЭГ, анализ

мочи на РСА3, улучшает диагностику рака предстательной железы.

2. Включение КЭГ в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы увеличивает чувствительность до 71,4 %, специфичность до 94,4 %, точность до 82,1 %, предсказательную ценность положительного теста до 93,8 %, предсказательную ценность отрицательного теста до 73,9 % и улучшает качество диагностического теста.

3. Методика определения экспрессии РСА3 имеет большую, чем у КЭГ, чувствительность, точность и предсказательную ценность отрицательного теста, а также наилучшее из исследуемых тестов качество.

4. Включение компрессионной эластографии в стандартную триаду исследований для ранней диагностики рака предстательной железы значительно увеличивает информативность стандартной диагностической триады.

#### Литература

1. *Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешишев Д.А.* Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 1: 4–10.
2. *Prasad A.A.* Globocan 2015: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World Wide in. Int. J. of Cancer Therapy. 2015. URL: [globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (дата обращения: 15.09.2017). DOI: 10.4236/jct.2015.62015.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015. 235.
4. *Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L.* Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. Int. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1310–1319.
5. *Djulbegovic M., Beyth R.J., Neuberger M.M., Stoffs T.L., Vieweg J.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Int. BMJ. 2010; 341: 4543–4548.
6. *Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P.* Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial. Int. Lancet Oncol. 2010; 11: 725–732.
7. *Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.* Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. Int. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (13): 1320–1328.
8. *Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.* Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. Int. Lancet. 2014; 384 (9959): 2027–2035.
9. *Kamoi K., Okihara K., Ochiai A.* The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. Int. Ultrasound in Med. and Biol. 2008; 34 (7): 1025–1032.

## APPLICATION OF NON-INVASIVE METHODS FOR PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

I.B. Chigireva, S.V. Panchenko, M.G. Sharafutdinov, M.A. Toneeva

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

e-mail: inchy08@yandex.ru

*The objective of the paper is to assess the informative value of non-invasive diagnostic methods in the early prostate cancer detection.*

*Materials and Methods.* The authors examined 73 patients with suspected prostate cancer. They conducted a comparative analysis of methods for the early prostate cancer diagnosis, such as digital rectal exam (DRE), prostate-specific antigen (PSA), transrectal ultrasound (TRUS), compression sonoelastography (CS) and expression of the PCA3 gene in the urine.

*Results.* The use of complex clinical, laboratory and radiotherapy methods, including DRE, PSA blood analysis, TRUS, compression sonoelastography and PCA3 expression analysis improves prostate cancer diagnosis. Using compression sonoelastography in early prostate cancer diagnosis increases sensitivity up to 71.4 %, specificity up to 94.4 %, accuracy up to 82.1 %, positive test predictive validity up to 93.8 %, negative test predictive validity up to 73.9 % and improves the diagnostic test quality. In comparison with compression sonoelastography, PCA3 expression analysis is more accurate, has a greater negative test predictive validity and the best quality. The use of compression elastography in a standard research for early prostate cancer diagnosis significantly increases the diagnostic informative value.

*Conclusion.* It was found out that the use of compression prostate sonoelastography PCA3 expression analysis improves early non-invasive diagnosis of prostate cancer.

**Keywords:** prostate cancer, prostate-specific antigen, transrectal ultrasound, compression elastography, PCA3.

### References

1. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. Analiz uronefrologicheskoy zabolevaemosti v Rossiyskoy Federatsii po dannym ofitsial'noy statistiki [Urinephrological incidence analysis in the Russian Federation (statistics)]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya urologiya*. 2010; 1: 4–10 (in Russian).
2. Prasad A.A. Globocan 2015: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence World Wide in. *Int. J. of Cancer Therapy*. 2015. Available at: [globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx) (access data: 15.09.2017). DOI: 10.4236/jct.2015.62015.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality)]. Moscow: FGBU «MNIIOI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2015. 235 (in Russian).
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *Int. N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1310–1319.
5. Djulbegovic M., Beyth R.J., Neuberger M.M., Stoffs T.L., Vieweg J. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int. BMJ.* 2010; 341: 4543–4548.
6. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P. Mortality results from the Göteborg randomised population based prostate cancer screening trial. *Int. Lancet Oncol.* 2010; 11: 725–732.
7. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *Int. N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (13): 1320–1328.
8. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow up. *Int. Lancet.* 2014; 384 (9959): 2027–2035.
9. Kamoi K., Okihara K., Ochiai A. The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer. *Int. Ultrasound in Med. and Biol.* 2008; 34 (7): 1025–1032.

УДК 616.314-08

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11364

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

Е.В. Кондюрова, А.П. Власов, Е.В. Дерябина,  
Р.А. Адамчик, В.В. Акимов, Э.И. Полозова, Е.А. Ташина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет  
имени Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

e-mail: vap.61@yandex.ru

*Цель – изучение эффективности комбинированной (традиционной и лазерной) терапии при хроническом пародонтите.*

*Материалы и методы. Обследовано 26 больных хроническим пародонтитом, получавших традиционное противовоспалительное лечение (группа сравнения), и 32 пациента, которым помимо базисной терапии проводилась лазеротерапия (основная группа). Эффективность лечения оценивали по динамике клинического состояния больного, результатов лабораторных исследований на 5-е и 10-е сут.*

*Проводили оценку состояния тканей пародонта по клиническим индексам, оценивали гидрофобные и гидрофильные показатели токсичности крови, фосфолипазную активность, интенсивность свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов.*

*Результаты. В работе на основе изучения в динамике уровня показателей эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов при сопоставлении клинических данных и результатов биохимических исследований крови определены метаболические эффекты комбинированной (лазеро- и традиционной) терапии при хроническом пародонтите. Отмечено, что применение комбинированной терапии приводит к уменьшению воспалительного процесса и предупреждает прогрессирование заболевания, способствует существенному уменьшению расстройств гомеостаза, что подтверждается менее значимыми изменениями липидного метаболизма и снижением эндоинтоксикации, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинико-лабораторные характеристики, в т.ч. и в предупреждении прогрессирования хронического пародонтита.*

*Заключение. Выполненное исследование демонстрирует отсутствие желаемого положительного результата коррекции эндогенной интоксикации и процессов перекисного окисления липидов при традиционной терапии.*

*Применение комбинированного лечения способствует существенному уменьшению расстройств гомеостаза при хроническом пародонтите.*

**Ключевые слова:** пародонтит, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, комбинированная терапия.

**Введение.** По данным статистических исследований, хронический генерализованный пародонтит в общей популяции жителей России встречается в 62–94 % случаев [1]. Проведенные многочисленные исследования свидетельствуют, что данный показатель может изменяться в зависимости от возраста, фоновых заболеваний, условий проживания и ряда иных социальных характеристик обследуемого контингента, но при этом остается постоянно высоким и имеет тенденцию к неуклонному росту [2, 3]. Однако, по общему мнению исследователей, значимость пробле-

мы хронических воспалительных заболеваний пародонта (ХВЗП) определяется не только высокой представленностью патологии в общей структуре стоматологической заболеваемости, но в большей степени – прогрессирующим течением болезни и низкой эффективностью применяемых методов терапии [4].

В настоящее время данные, полученные в результате многочисленных исследований, позволили уточнить основные патогенетические механизмы развития заболевания. Авторами доказано, что в патогенезе ХВЗП принимают участие различные факторы: мик-

робный, травматический, сосудистый, а также иммунные нарушения. Исходя из этого, предлагаются различные подходы к лечению. Вместе с тем, несмотря на применение новых, все более совершенных схем лечения, конечные результаты далеко не во всех случаях можно оценивать как удовлетворительные [5, 6].

Лечение данного заболевания должно быть комплексным и индивидуализированным. При использовании комбинированных физико-фармакологических методов механизм лечебного действия заключается в эффекте от применения не только лекарственного средства, но и биологических свойств физического метода [7–9]. В связи с тем что результаты лечения хронического пародонтита нельзя признать удовлетворительными, проблема оптимизации консервативной тактики и поиска новых эффективных комбинированных способов лечения при данной патологии остается актуальной.

**Цель исследования.** Изучение эффективности комбинированной (традиционной и лазерной) терапии при хроническом пародонтите.

**Материалы и методы.** В основу работы положены результаты клинико-лабораторных исследований 26 больных хроническим пародонтитом, получавших традиционное комплексное противовоспалительное лечение (группа сравнения): после проведения профессиональной гигиены (снятия зубных отложений) в патологические зубодесневые карманы закладывалась взвесь хлоргексидина с метрогилом, проводились ротовые ванночки с диоксицином или димексидом, накладывались лечебные повязки с противовоспалительными мазями (бутадионовая, метрогил дента, холисал, лингезин). Назначалось общее противовоспалительное лечение, включавшее антимикробные (флагил, клиостом, метрогил), нестероидные противовоспалительные (индометацин) и десенсибилизирующие препараты (диазолин), витаминотерапию (А, С, Р). Затем по показаниям проводился кюретаж, избирательное шлифование зубов.

В основной группе, состоящей из 32 больных, помимо базисной терапии применялась

лазеротерапия. В течение 10 дней больным проводили ежедневные сеансы аппаратом «Матрикс» (регистрационное удостоверение № ФСР 2007/00589, сертификат соответствия РОСС RU.AB35.Д00082). Использовалась головка КЛЮЗ (излучение с длиной волны 635 нм, мощностью 2 мВт). Транскутанное лазерное облучение крови осуществлялось в проекции кубитальной вены в течение 15 мин, затем в проекции сонных (синокаротидная зона) и позвоночных артерий (субокципитальная зона, на уровне С<sub>1</sub>–С<sub>II</sub>) по 5 мин на каждую область с двух сторон.

Рандомизацию больных в исследованных группах проводили с учетом возрастного и полового состава, причин возникновения, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Эффективность терапии оценивали по динамике клинического состояния больного, результатов лабораторных исследований на 5-е и 10-е сут лечения.

Проводили оценку состояния тканей пародонта по клиническим индексам: степень воспаления десны определяли с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса – РМА (Калинкин А.И., 1997); состояние гигиены полости рта, динамику образования налета и зубного камня – с помощью индекса гигиены апроксимальных (контактных) поверхностей зубов – Approximal plaque index – API (Lange, 1997); для оценки выраженности воспаления использовали индекс кровоточивости десневой борозды – SBI (Muhleman, 1971); функциональное состояние сосудов пародонта, стойкость капилляров десны оценивали методом дозированного вакуума по В.И. Кулаженко. Определяли также упрощенный гигиенический индекс ОНI-s (Грин, Вермильон, 1969), числовое значение пробы Шиллера–Писарева, пародонтальный индекс (ПИ). Кроме того, рассматривали гидрофобные и гидрофильные показатели токсичности крови, оценивали фосфолипазную активность, интенсивность свободнорадикальных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ). Эффективную и общую концентрацию альбумина (ЭКА и ОКА) в сыровотке крови определяли флуоресцентным методом на специализированном анализаторе

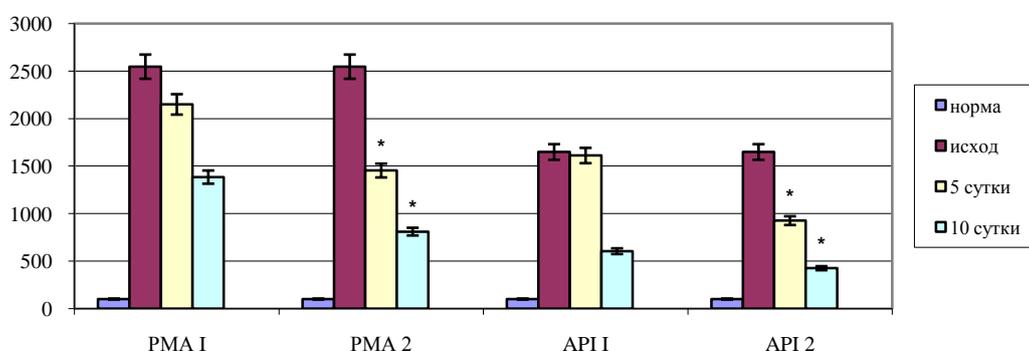
АКЛ-01 «Зонд», содержание молекул средней массы (МСМ) – спектрофотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 при длине волн  $\lambda=254$  и  $\lambda=280$  нм. Содержание диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) в крови оценивали спектрофотометрическим методом по наличию максимумов поглощения при  $\lambda=232$  и  $\lambda=275$  нм, уровень ТБК-активных продуктов (МДА) – по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Активность фосфолипазы  $A_2$  (Фл  $A_2$ ) определяли потенциометрическим методом в среде, содержащей 10 ммоль трис-НСI-буфер (рН 8,0), 150 ммоль тритон Х-100, 10 ммоль  $CaCl_2$  и 1,2 ммоль фосфатидилхолина. Активность супероксиддисмутазы (СОД) измеряли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Вычисления и построение диа-

грамм, отражающих динамику изученных показателей, совершали с помощью программ Microsoft Excel XP, Microsoft Word XP.

**Результаты и обсуждение.** Проведенные исследования показали, что у больных хроническим пародонтитом при оценке состояния тканей пародонта отмечалось значительное увеличение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса – на 2446 % от нормы ( $p<0,05$ ), индекса гигиены аппроксимальных поверхностей зубов – на 1548 % ( $p<0,05$ ), индекса кровоточивости десневой борозды – на 1530 % ( $p<0,05$ ). При этом наблюдались достоверное уменьшение стойкости капилляров десны, определяемой пробой Кулаженко, и рост показателей ОНI-s, пробы Шиллера–Писарева и пародонтального индекса (рис. 1).

В группе сравнения, получавшей традиционное лечение, к 5–10-м сут наблюдалось снижение показателей РМА, API, SBI, ОНI-s, пробы Шиллера–Писарева и пародонтального индекса с увеличением стойкости капилляров десны.



**Рис. 1.** Динамика РМА и API на фоне комбинированной терапии хронического пародонтита.

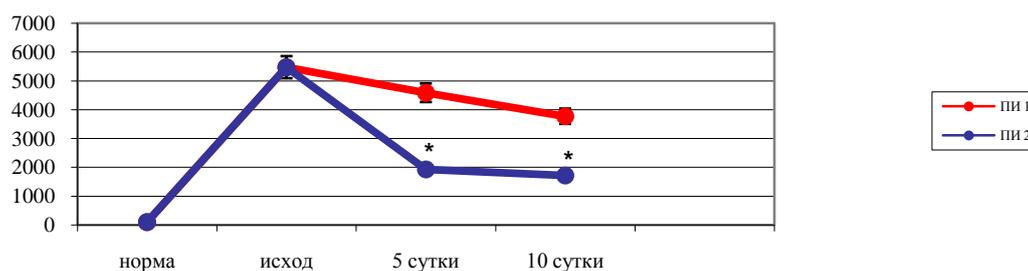
I – группа сравнения,

2 – основная группа; изменения всех показателей относительно нормы достоверны при  $p<0,05$ ;

\* – достоверные изменения относительно группы сравнения

При проведении комбинированной терапии отмечена более значимая, чем в группе сравнения, положительная динамика всех исследуемых показателей к 10-м сут лечения. Наиболее заметные изменения определялись в отношении пародонтального индекса, кото-

рый у пациентов основной группы на конечном этапе наблюдения был ниже уровня группы сравнения на 57,4 % ( $p<0,05$ ), но выше нормы в 20 раз. Данный показатель в группе сравнения оставался выше нормального значения более чем в 50 раз (рис. 2).



**Рис. 2.** Пародонтальный индекс на фоне комбинированной терапии хронического пародонтита.

I – группа сравнения,

2 – основная группа; изменения всех показателей относительно нормы достоверны при  $p < 0,05$ ;

\* – достоверные изменения относительно группы сравнения

Известно, что при различной патологии, в т.ч. при хроническом генерализованном пародонтите, отмечается значительная интенсификация свободнорадикальных процессов ПОЛ на фоне угнетения антиоксидантной системы. Нами изучена динамика показателей ПОЛ и активности Фл  $A_2$  в плазме крови больных с генерализованным пародонтитом.

Исследования показали, что при хроническом пародонтите наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, что подтверждалось ростом содержания ДК и ТК, уровня МДА, фосфолипазной активности и снижением антиоксидантного потенциала плазмы крови, оцененного показателем СОД (табл. 1).

В ходе исследования отмечено, что при хроническом пародонтите у пациентов группы сравнения до лечения показатели ДК, ТК, МДА превосходили норму на 58,3, 71,4, 32,2 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность Фл  $A_2$  была выше нормы на 88,0 % ( $p < 0,05$ ). Показатель супероксиддисмутазной активности был на 20,7 % ( $p < 0,05$ ) ниже нормального значения.

На 5-е сут после начала традиционной терапии количество первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови существенно не изменялось. Содержание ДК, ТК, МДА на данном сроке продолжало превышать норму на 45,8, 76,2, 33,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Достоверных изменений данных показателей относительно уровня до лечения обнаружено не было. Активность Фл  $A_2$  незначительно снижалась. Уровень СОД несколько увеличился, но был ниже нормы на 16,7 % ( $p < 0,05$ ).

На 10-е сут традиционной терапии хронического пародонтита уровень ДК, ТК, МДА продолжал превосходить норму на 25,0, 61,9, 27,8 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Показатель ДК достоверно снижался относительно данных до лечения на 21,1 % ( $p < 0,05$ ). Два других показателя статистически значимых отличий от уровня до лечения не имели. Активность Фл  $A_2$  на 46,7 % ( $p < 0,05$ ) была выше нормального уровня. Значение СОД было ниже нормы на 18,0 % ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, хронический пародонтит сопровождается интенсификацией процессов свободнорадикального окисления липидов и повышением ферментативной активности фосфолипазы  $A_2$  плазмы крови, что свидетельствует о развитии нарушений гомеостаза на организменном уровне. Традиционная терапия хронического пародонтита не купирует изменения со стороны процессов ПОЛ, способствуя лишь появлению незначительной тенденции к снижению уровня анализируемых показателей.

При комбинированной терапии хронического пародонтита происходит существенное снижение интенсивности процессов ПОЛ, активности фосфолипазы  $A_2$  и повышение активности СОД. Динамика анализируемых показателей была более значимой в основной группе по отношению к группе сравнения. Так, количество диеновых и триеновых конъюгатов у больных II группы было меньше по сравнению с данными пациентов I группы на 13,4–17,6 % ( $p < 0,05$ ) на всем протяжении терапии.

Таблица 1

**Показатели перекисного окисления липидов и активность фосфолипазы А<sub>2</sub>  
у больных хроническим пародонтитом на фоне терапии (M±m)**

Показатель	Группа	Норма	До лечения	Сроки наблюдения	
				5-е сут	10-е сут
Диеновые конъюгаты, усл. ед./мг липидов	I	0,24±0,01	0,38±0,03*	0,35±0,02*	0,30±0,02*
	II			<b>0,29±0,02*</b>	0,26±0,01
Триеновые конъюгаты, усл. ед./мг липидов	I	0,21±0,01	0,36±0,02*	0,37±0,02*	0,34±0,02*
	II			<b>0,31±0,02*</b>	<b>0,28±0,01*</b>
Малоновый диальдегид, нмоль/г белка	I	2,45±0,12	3,24±0,16*	3,27±0,13*	3,13±0,12*
	II			<b>2,94±0,09*</b>	<b>2,82±0,08*</b>
Фосфолипаза А <sub>2</sub> , мкмоль/с/г белка	I	0,075±0,004	0,141±0,012*	0,119±0,007*	0,110±0,009*
	II			<b>0,101±0,008*</b>	<b>0,089±0,005*</b>
Супероксид-дисмутаза (усл. ед./мг белка)	I	3,23±0,11	2,56±0,13*	2,69±0,15*	2,65±0,13*
	II			2,92±0,14	<b>3,07±0,15</b>

**Примечание.** \* – достоверность различий по отношению к норме при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверность различия по отношению к данным I группы при  $p < 0,05$ . Далее обозначения те же.

Под влиянием комбинированной терапии уровень ТБК-реагирующих продуктов был ниже относительно группы сравнения на 5–10-е сут на 10 % ( $p < 0,05$ ). Положительная динамика отмечена и в отношении активности фосфолипазы А<sub>2</sub>. Так, в основной группе больных ее активность по сравнению с группой сравнения была ниже на 15,1–19,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно этапам исследования.

На фоне комплексного лечения активность СОД увеличивалась относительно данных I группы больных на 15,8 % ( $p < 0,05$ ) при анализе показателя на 10-е сут исследования.

При хроническом пародонтите наряду с активацией процессов ПОЛ нами отмечено нарастание явлений эндогенной интоксикации, что проявлялось ростом содержания МСМ ( $\lambda = 254$  и  $\lambda = 280$  нм) по сравнению с нормой соответственно на 20,7 и 19,6 % ( $p < 0,05$ ). Общая и эффективная концентрации альбумина при этом достоверно от нормальных значений не отличались на всем протяжении проводимой базисной терапии. Резерв связывания альбумина достоверно снижался относительно нормальных значе-

ний на 11,8 % ( $p < 0,05$ ). Индекс токсичности (ИТ) плазмы увеличивался на 187,5 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

К 5-м сут традиционной терапии явления эндотоксикоза сохранялись, тенденции к его купированию не отмечено. Уровень молекул средней массы при длине волны 254 нм был выше нормы на 19,0 % ( $p < 0,05$ ). Сохранялось повышенным и содержание длинноволновой фракции молекул (при длине волны 280 нм) – на 17,8 % ( $p < 0,05$ ). РСА на пятые сутки традиционной терапии был достоверно ниже нормальных показателей – на 8,6 % ( $p < 0,05$ ). ИТ плазмы незначительно снижался и был выше нормы на 112,5 % ( $p < 0,05$ ).

Тенденция к нормализации исследованных показателей у больных хроническим пародонтитом отмечена только к десятым суткам базисной терапии. Установлено, что содержание МСМ через 10 сут после начала базисной терапии было приближено к нормальным значениям и достоверно от них не отличалось. РСА на 10-е сут был достоверно ниже нормальных показателей на 7,5 % ( $p < 0,05$ ). Показатель ИТ плазмы не изменился по сравнению с 5-ми сут и был выше нормы на 112,5 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Показатели эндогенной интоксикации  
у больных хроническим пародонтитом на фоне терапии (M±m)**

Показатель	Группа	Норма	До лечения	Сроки наблюдения	
				5-е сут	10-е сут
Молекулы средней массы ( $\lambda=280$ нм), усл. ед.	I	257,8±15,8	311,1±19,1*	306,7±12,1*	289,4±8,3
	II			<b>271,9±10,8*</b>	<b>262,3±9,7</b>
Молекулы средней массы ( $\lambda=254$ нм), усл. ед.	I	349,8±20,1	418,3±22,0*	412,0±12,4*	382,5±11,1
	II			<b>385,3±11,7</b>	<b>354,4±8,9</b>
Общая концентрация альбумина, г/л	I	50,8±4,0	52,2±3,3	50,9±3,5	50,9±3,5
	II			51,2±2,9	51,7±2,4
Эффективная концентрация альбумина, г/л	I	47,1±3,4	42,6±2,7	43,5±1,4	43,3±1,7
	II			45,9±1,7	46,5±1,2
Резерв связывания альбумина, усл. ед.	I	0,93±0,022	0,82±0,021*	0,85±0,017*	0,86±0,015*
	II			<b>0,89±0,011</b>	<b>0,91±0,014</b>
Индекс токсичности, усл. ед.	I	0,08±0,004	0,23±0,018*	0,17±0,017*	0,17±0,018*
	II			<b>0,12±0,013*</b>	<b>0,10±0,012</b>

Анализируя полученные данные, отметим, что у больных хроническим пародонтитом проводимый комплекс лечебных мероприятий в рамках базисной терапии сдерживает, но не купирует явления эндотоксикоза. Это подтверждается тем фактом, что изучаемые показатели гидрофобного компонента эндотоксикоза имели достоверные отличия от нормальных значений на всех этапах наблюдения, гидрофильного – до 5-х сут терапии.

Под влиянием комбинированной терапии одновременно с уменьшением интенсивности свободнорадикальных процессов липопероокисления происходило и снижение уровня эндотоксикоза.

Количество МСМ длиной волны 280 и 254 нм было меньше по сравнению с данными I группы пациентов соответственно на 9,4–11,3 и 6,5–7,3 % ( $p<0,05$ ) через 5–10 сут от начала лечения.

На фоне применения комбинированной терапии наблюдалось также снижение уровня гидрофобного компонента эндотоксикоза. РСА на всех этапах исследования был достоверно выше аналогичного показателя I группы пациентов. При этом индекс токсичности

был ниже по сравнению с данными I группы пациентов на 29,4–41,2 % ( $p<0,05$ ) соответственно этапам исследования.

Анализ полученных клинических данных позволяет констатировать, что применение комбинированной терапии у больных хроническим генерализованным пародонтитом способствует подавлению системных мембранодестабилизирующих нарушений и явлений эндотоксикоза. Это в свою очередь содействует предотвращению возникновения условий для прогрессирования данного заболевания.

**Заключение.** Подводя итог, отметим, что для больных хроническим генерализованным пародонтитом наряду с ухудшением клинических признаков состояния тканей пародонта характерно формирование синдрома эндогенной интоксикации как одного из важнейших компонентов патогенеза данного заболевания. Это подтверждается тем фактом, что изучаемые показатели гидрофобного компонента эндотоксикоза имели достоверные отличия от нормальных значений на всех этапах наблюдения, гидрофильного – до 5-х сут лечения. Базисная терапия приостанавливает, но не купирует эндотоксикоз. Подтверждени-

ем наличия эндотоксикоза при хроническом пародонтите на фоне базисной терапии было сохранение в плазме крови молекулярных продуктов ПОЛ, которые, особенно ТБК-реагирующие, являются весьма токсичными. Установлено, что у пациентов до лечения показатели диеновых, триеновых конъюгатов и малонового диальдегида достоверно превосходили норму, супероксиддисмутазная активность снижалась, активность Фл А<sub>2</sub> заметно повышалась. Отметим, что на фоне терапии интенсивность ПОЛ уменьшалась, однако заметные отклонения показателей от нормы сохранялись.

Исследование демонстрирует отсутствие желаемого положительного результата кор-

рекции ЭИ и процессов ПОЛ у больных хроническим пародонтитом при традиционной терапии.

Применение комбинированной терапии приводит к уменьшению воспалительного процесса и предупреждает прогрессирование хронического пародонтита. Использование комплексной терапии при хроническом пародонтите способствует существенному уменьшению расстройств гомеостаза, что подтверждается менее значимыми изменениями липидного метаболизма и снижением эндогенной интоксикации, обуславливая тем самым и сравнительно лучшие клинико-лабораторные характеристики, в т.ч. и в предупреждении прогрессирования данного заболевания.

### Литература

1. Ценов Л.М. Заболевания пародонта: взгляд на проблему. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 192.
2. Джисоева Р.Ф. Фитотерапия в комплексном лечении хронического пародонтита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014. 21.
3. Захаркин А.Г., Гасанова З.М., Прытков В.А., Власов А.П., Харченко С.Д. Модификация функционально-метаболического статуса эритроцитов при хроническом пародонтите. Российский стоматологический журнал. 2011; 6: 56–59.
4. Дроздова Г.А., Ганич Т.В., Захаркин А.Г., Прытков В.А. Совершенствование терапии и профилактики хронического генерализованного пародонтита. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2. URL: [www.science-education.ru/102-5811](http://www.science-education.ru/102-5811) (дата обращения: 25.01.2017).
5. Жулев Е.Н. Клиника, диагностика и ортопедическое лечение заболеваний пародонта. Нижний Новгород: НГМА; 2003. 223.
6. Fernandes L.A. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. J. Clin. Periodontol. 2009; 36 (3): 219–228.
7. Иванов П.В., Маланьин И.В., Стоматов А.В., Грибовская Ю.В. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита. Фундаментальные исследования. 2008; 11: 23–27.
8. Кравец О.Н. Выявление и коррекция нарушений свободнорадикального окисления в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите: дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2008. 141.
9. Пьянзина А.В., Герасименко М.Ю. Опыт применения флюктуоризации в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом. Российский стоматологический журнал. 2012; 6: 28–29.

## METABOLIC EFFECTS OF COMBINED THERAPY FOR CHRONIC PERIODONTITIS

E.V. Kondyurova, A.P. Vlasov, E.V. Deryabina,  
R.A. Adamchik, V.V. Akimov, E.I. Polozova, E.A. Tashina

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

e-mail: vap.61@yandex.ru

*The goal of the study is to examine the efficacy of combined (traditional and laser) therapy for chronic periodontitis.*

*Materials and Methods. The authors examined 26 patients with chronic periodontitis, who underwent traditional anti-inflammatory treatment (experimental group), and 32 patients who in addition to basic therapy underwent laser therapy (treatment group). The efficacy of treatment was assessed according to the dynamics of the patient's clinical state and the results of laboratory tests on the 5<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days after the beginning of the therapy.*

The authors estimated the state of periodontal tissue using clinical indices, hydrophobic and hydrophilic indices of blood toxicity, phospholipase activity, and intensity of free radical reactions of lipid peroxidation.

**Results.** The authors determined the metabolic effects of combined (laser and traditional) therapy in chronic periodontitis. For this purpose, they studied the level of endogenous intoxication and lipid peroxidation in dynamics and compared clinical data and the results of biochemical blood tests. It is noted that the combined therapy reduces the inflammatory process and prevents disease progression. It also contributes to a significant decrease in homeostatic disorders, as evidenced by less significant changes in lipid metabolism and a decrease in endogenous intoxication. Thus, the therapy preconditions comparatively better clinical and laboratory characteristics and among other things prevention of chronic periodontitis progression.

**Conclusion.** The trial demonstrates that traditional therapy fails to correct endogenous intoxication and lipid peroxidation processes.

The use of combined treatment contributes to a significant reduction in homeostasis disorders in patients with chronic periodontitis.

**Keywords:** periodontitis, endogenous intoxication, lipid peroxidation, combined treatment.

## References

1. Tsepov L.M. *Zabolevaniya parodonta: vzglyad na problem* [Periodontal diseases: view of a problem]. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 192 (in Russian).
2. Dzhioeva R.F. *Fitoterapiya v kompleksnom lechenii khronicheskogo parodontita* [Phytotherapy in complex treatment of chronic periodontitis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2014. 21 (in Russian).
3. Zakharkin A.G., Gasanova Z.M., Prytkov V.A., Vlasov A.P., Kharchenko S.D. Modifikatsiya funktsional'no-metabolicheskogo statusa eritrotsitov pri khronicheskom parodontite [Modification of erythrocyte functional and metabolic status in chronic periodontitis]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2011; 6: 56–59 (in Russian).
4. Drozdova G.A., Ganich T.V., Zakharkin A.G., Prytkov V.A. Sovershenstvovanie terapii i profilaktiki khronicheskogo generalizovannogo parodontita [Advances in therapy and prevention of chronic generalized periodontitis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; 2. Available at: [www.science-education.ru/102-5811](http://www.science-education.ru/102-5811) (accessed: 25.01.2017) (in Russian).
5. Zhulev E.N. *Klinika, diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zabolevaniy parodonta* [Clinical picture, diagnosis and orthopedic treatment of periodontal diseases]. Nizhniy Novgorod: NGMA; 2003. 223 (in Russian).
6. Fernandes L.A. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *J. Clin. Periodontol.* 2009; 36 (3): 219–228.
7. Ivanov P.V., Malan'in I.V., Stomatov A.V., Gribovskaya Yu.V. Antioksidantnaya terapiya v kompleksnom lechenii parodontita [Antioxidant therapy in complex treatment of periodontitis]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2008; 11: 23–27 (in Russian).
8. Kravets O.N. *Vyyavlenie i korrektsiya narusheniy svobodnoradikal'nogo okisleniya v rotovoy zhidkosti pri khronicheskom generalizovannom parodontite* [Identification and correction of free radical oxidation abnormalities in oral fluid in chronic generalized periodontitis]: dis. ... kand. med. nauk. Kazan'; 2008. 141 (in Russian).
9. P'yanzina A.V., Gerasimenko M.Yu. Opyt primeneniya flyuktuorizatsii v kompleksnom lechenii bol'nykh khronicheskim generalizovannym parodontitom [Fluorization in the complex treatment of patients with chronic generalized periodontitis]. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal*. 2012; 6: 28–29 (in Russian).

# МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 613.2:613.27:(613.26+613.28)  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11365

## К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ ПИТАНИЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПИЩЕВЫМИ РЕСУРСАМИ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

В.П. Андреев, А.И. Андриянов, Ж.В. Плахотская

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: vpandreev@mail.ru

*Цель работы – оценка риска использования в пищу растительных и животных объектов субарктики в природных местообитаниях.*

*Материалы и методы. Маркер риска – содержание тяжелых металлов (ТМ) в сырой биомассе растений и моллюсков. Анализ осуществляли на атомном спектрометре МГА-915М (Россия). Обследовали 8 видов высших растений, 5 – водорослей, 4 – грибов, 3 – лишайника и 1 – мидий.*

*Результаты. Высоких концентраций по большинству ТМ в пищевых объектах контрольного полигона не установлено. Небольшое превышение предельно допустимого уровня содержания кадмия отмечено в некоторых образцах грибов и одной пробе ягод морошки. Соотношения между ТМ в плодах высших растений и лишайниках оказались близки. Абсолютные значения концентраций ТМ существенно разнятся в различных местообитаниях и у разных видов.*

*Заключение. Чтобы уменьшить риск поступления в организм ТМ, при автономном существовании в металлогенетических районах рекомендовано использовать в пищу по возможности разнообразные объекты и избегать монофагии.*

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, автономное существование, минерализованные образцы, грибы, водоросли, лишайники, высшие растения.

**Введение.** В результате аварии водного или воздушного судна люди могут оказаться в условиях автономного существования, когда их потребности в пище будут удовлетворяться лишь за счет природных растительных и животных объектов. Вероятность и длительность автономного существования выше на наименее заселенных участках суши, например в береговой зоне северных морей в связи с эксплуатацией Северного морского пути [1].

Использование природных источников пищи обычно сопряжено с несколькими вариантами риска. К их числу можно отнести паразитов, опасных для человека, которыми заражен растительный и животный материал; ядовитые вещества, свойственные самим рас-

тениям или животным; токсиканты, аккумулируемые из окружающей среды; биоэлементы, поглощаемые в составе пищи в количествах, превышающих безопасную суточную норму потребления (МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»). Первые два фактора представляются менее опасными относительно остальных, поскольку профилактика гельминтозов обеспечивается достаточной тепловой обработкой пищевого материала, а отравления можно избежать, если не использовать для целей питания незнакомые природные объекты. Что касается поглощаемых из окружающей среды элементов, то измерение их содержания в условиях автоном-

ного существования невозможно, а следовательно, нельзя оценить величину риска употребления в пищу даже традиционных и хорошо известных дикорастущих растений и свободноживущих животных. Между тем в реках, впадающих в северные моря, отмечены концентрации тяжелых металлов (ТМ), многократно превышающие предельно допустимые (ПДК) для природных вод [2]. При этом дело не только в том, что за последние 200 лет суммарная промышленная эмиссия ТМ на планете достигла колоссальных размеров. В арктической зоне и прилегающих к ней областях (полуострова Скандинавский, Кольский, Таймыр) располагаются зоны неотектонических разломов, являющиеся естественными источниками поступления ТМ в природные воды [3].

**Цель исследования.** Дать оценку актуальности риска использования в пищу растительных и животных объектов субарктического региона непосредственно в их природных местообитаниях.

**Материалы и методы.** Для достижения указанной цели было необходимо выбрать контрольный полигон, по относительной удаленности от очагов активной промышленной деятельности и крупных населенных пунктов соответствующий условиям районов вероятного автономного существования и при этом располагающийся в относительной близости к областям залегания полиметаллических руд; собрать образцы и провести исследование содержания ТМ в наиболее распространенных в арктической зоне грибах, водорослях, беспозвоночных животных, лишайниках и в плодах высших растений, используемых в качестве пищи местным населением; сопоставить результаты измерений с данными руководящих документов, регламентирующих уровни безопасного содержания в пищевом материале ТМ и величины допустимых уровней поступления биоэлементов в организм человека.

**Район исследования.** В качестве контрольного полигона выбрано побережье и прибрежье губы Чупа Кандалакшского залива Белого моря, на сопредельных территориях которой на данный момент нет крупных промышленных предприятий. В настоящее

время на содержание ТМ в местных растениях и животных может оказывать влияние лишь воздушный перенос соответствующих наночастиц от отдаленных промышленных объектов. Однако по результатам элементного анализа снежного покрова берег Кандалакшского залива в районе работ относят к зоне низкого атмосферного загрязнения ТМ [4]. Между тем в придонных водах района, примыкающего к губе Чупа, в связи с металлогенетической спецификацией региона отмечены повышенные концентрации ряда ТМ [5, 6]. Учитывая наличие в заливе устойчивых циркуляционных течений и близость контрольного полигона, предполагаем возможным занос обогащенных металлами вод на его акваторию.

**Объекты исследования.** Объектами исследования служили как широко известные и традиционно используемые в пищу растения, грибы и беспозвоночные животные, так и не традиционные, но рекомендуемые к употреблению руководствами по выживанию в арктической зоне водоросли и лишайники [1, 7]:

1. Высшие растения:

- 1.1. Брусника обыкновенная – *Vaccinium vitis-idaea* L. Растет в лесотундре и тундре, среди кустарников, по периметрам торфяных сфагновых болот.
- 1.2. Водяника черная – *Empetrum nigrum* L. В тундровую зону проникает преимущественно в европейской части своего распространения. Известна также в среднем и северном течении реки Анадырь и на южном побережье Анадырского лимана.
- 1.3. Голубика обыкновенная – *Vaccinium uliginosum* L. В арктических районах присутствует циркумполярно. Растет в Исландии и на юге Гренландии. Обычна в южных, реже – северных арктических тундрах, в т.ч. на островах Врангеля, где отмечена в центральной котловине, на Аксель-Хайберге и Элсмире.
- 1.4. Дерен шведский – *Cornus suecica* L. Ареал состоит из двух обособленных частей – приатлантической и притихоокеанской, включающей побережья и острова.
- 1.5. Клюква болотная – *Vaccinium oxococcus* L. Произрастает повсеместно в тундровой зоне по всей России.

- 1.6. Морошка – *Rubus chamaemorus* L. Распространена по всему северу Евразии и Северной Америки, за исключением островной Канады. Обычна в южной Гренландии. Из островов Российской Арктики произрастает на Новой Земле, островах Вайгач и Колгуев.
  - 1.7. Триостренник приморский – *Triglochin maritimum* L. Распространен по берегам Белого и Баренцева морей. Есть на Таймыре.
  - 1.8. Черника обыкновенная – *Vaccinium myrtillus* L. Встречается в лесотундре и в южных частях кустарничковой тундры.
2. Водоросли:
- 2.1. Пельвеция желобчатая – *Pelvetia canaliculata* L. По берегам атлантического бассейна от Белого и Баренцева морей до севера Португалии.
  - 2.2. Сахарина распространенная – *Saccharina latissima* (L.) S.E. Lane. Обычна в Белом, Баренцевом и Чукотском морях, в прибрежьях Шпицбергена, Гренландии и у арктических берегов Америки. Встречается в полосе от западной части моря Лаптевых и Биффиновой Земли на севере до севера Португалии и штата Массачусетс на юге.
  - 2.3. Фукус зубчатый – *Fucus serratus* L. Распространен от Новой Земли до севера Португалии, у берегов Северной Америки в районе залива Святого Лаврентия. Ареал вида включает Белое и Баренцево моря, Шпицберген, Гренландию.
  - 2.4. Фукус пузырчатый – *Fucus vesiculosus* L. Обычен от Карского моря через Белое, Баренцево, включая Шпицберген, Гренландию.
  - 2.5. Хорда нитевидная – *Chorda filum* L. Распространена у берегов арктических морей Атлантического, Тихого и Северного Ледовитого океанов.
3. Грибы и лишайники:
- 3.1. Березовик обыкновенный – *Leccinum scabrum* L. За пределами умеренной зоны распространен в тундрах Арктики Старого и Нового Света.
  - 3.2. Бриория Фремонта – *Bryoria fremontii* (Tuck.) Brodo et D. Hawksw – лишайник, произрастающий на ветвях хвойных и лиственных деревьев. Распространен на территориях всех континентов, расположенных в северном полушарии. На севере России произрастает в Карелии, на Кольском полуострове, Камчатке и острове Сахалин.
  - 3.3. Кладония оленья – *Cladonia rangiferina* (L) Web. – лишайник, широко распространенный в северных и умеренных областях России, в светлохвойной тайге и тундрах.
  - 3.4. Масленок желтый – *Suillus luteus*. В северных районах встречается в лесотундрах, в пределах распространения двухвойных сосен.
  - 3.5. Моховик зеленый – *Xerocomus subtomentosus* – голарктический вид, известный в пределах распространения хвойных и лиственных древесных пород, с которыми образует микоризу.
  - 3.6. Осиновик красный – *Leccinum aurantiacum* L. В северных районах вместе с березовиком является одним из самых распространенных грибов.
  - 3.7. Цетрария исландская – *Cetraria islandica* (L.) Ach. – лишайник, распространенный в сосновых лесах, вересковых пустошах, вблизи болот, в тундрах и лесотундрах Евразии и Северной Америки.
4. Беспозвоночные:
- 4.1. Мидия съедобная – *Mytilus edulis* (Linnaeus) – двустворчатый моллюск, широко распространенный в прибрежьях арктических морей Атлантического и Тихого океанов.
- Методы исследования.* Отбор проб водорослей осуществляли с учетом приливно-отливных явлений, при низком стоянии воды. Для аналитического усреднения выборок крупные слоевища делили на участки верхней, средней и нижней части, которые использовали для анализа. Собранный материал промывали пресной водой, обсушивали обеззоленной фильтровальной бумагой, взвешивали на аналитических весах с точностью до 1 мг, выдерживали в сушильном шкафу при 60 °С в течение суток и помещали в эксикатор с осушителем. Перед проведением элементного анализа каждый образец высушивали при 80 °С до постоянного веса и опреде-

ляли его сухую массу с точностью до 1 мг. Образцы известной массы индивидуально минерализовали с помощью СВЧ-минерализатора МС-6 («Вольта», Россия). Анализ осуществляли на атомном спектрометре МГА-915М («Люмэкс», Россия). Содержание всех элементов определяли в параллельных измерениях одних и тех же минерализованных образцов. Содержание ТМ в плодах высших растений, грибах, лишайниках и мидиях определяли в усредненных пробах. Поскольку водоросли являются низшими растениями, для слоевищ которых характерна значительная функциональная и структурная однородность, в отношении этих объектов имела возможность провести элементный анализ, не прибегая к приготовлению усредненных проб. В результате сбора фрагментов слоевищ разных растений на различных участках акватории были сформированы случайные выборки, сгруппированные как по местам сбора образцов, так и по видовой принадлежности. Это позволило оценить различия в содержании ТМ между видами водорослей, пользуясь параметрическими методами анализа.

Результаты измерений образцов обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7. В ходе статистической обработки вычисляли нормированные эксцесс и асимметрию, средние значения и величины доверительных интервалов ( $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$  для уровня значимости  $p=0,05$ ).

Нормируемые гигиенические показатели по ТМ (табл. 1) сопоставляли с требованиями, изложенными в СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов», с учетом дополнений и изменений № 2 по СанПиН 2.3.2.1280-03. Гигиенические показатели по эссенциальным элементам нормировали в соответствии с МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Исходили из того, что для морских гидробионтов установлены величины предельно допустимого уровня (ПДУ) ТМ, определяющие верхний предел их содержания в животном и растительном сырье (СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов»; СанПиН 2.3.2.1280-03 «Дополнения и изменения № 2 к СанПиН 2.3.2.1078-01»). Поскольку некоторые элементы жизненно необходимы для осуществления ряда физиологических процессов в организме человека, термин ПДУ к ним не применяется. Однако в отношении этих элементов установлены предельные уровни поступления (МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»), превышение которых может приводить к накоплению в организме соответствующих ТМ.

Таблица 1

## Нормируемые гигиенические показатели по тяжелым металлам

ТМ	Среднее потребление, мг/сут	Установленные уровни потребления, мг/сут	Верхний допустимый уровень (ВДУ), мг/сут	Физиологическая потребность для взрослых, мг/сут	Предельно допустимый уровень содержания в пищевом сырье, мг/кг, не более			
					моллюски	водоросли	грибы	ягоды
Mn	1–10	2–5	5	2	-	-	-	-
Zn	7,5–17,0	9,5–15,0	25	12	-	-	-	-
Cu	0,9–2,3	0,9–3,0	5	1	-	-	-	-
Pb	-	-	-	-	10,0	0,5	0,5	0,4
Cd	-	-	-	-	2,0	1,0	0,1	0,03

**Примечание.** Прочерк – для данного элемента показатель не нормируется.

**Результаты и обсуждение.** В плодах большинства изученных высших растений в наибольших количествах присутствует марганец, в наименьших – кадмий (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание тяжелых металлов в сырой биомассе плодов высших растений, мкг/г**

ТМ	Плоды дикорастущих растений, с указанием места сбора										
	Брусника	Водяника		Голубика		Дерен шведский	Клюква	Морошка		Черника	
	в районе Старушечьих озер	берег озера Кривого	в районе Старушечьих озер	2 км на северо-запад от мыса Картеш	в районе Старушечьих озер	берег бухты Левой	2 км на северо-запад от мыса Картеш	берег озера Кривого	в районе Старушечьих озер	берег озера Кривого	в районе Старушечьих озер
Zn	0,9690	0,7860	0,6908	2,4014	2,9730	2,1789	1,1168	6,7513	4,3028	6,4700	1,5048
Cu	0,51453	0,4730	0,5491	0,0366	0,0464	0,1210	0,3979	0,0754	0,6183	0,6460	0,5740
Pb	0,0937	<0,02	<0,02	0,0220	0,0440	0,3895	<0,05	0,3526	0,1950	<0,05	<0,05
Cd	<0,01	0,0022	0,0010	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,0206	0,0638	<0,01	<0,01
Mn	26,9560	12,2802	4,5807	5,1979	5,5044	0,7274	48,4433	7,3045	28,8090	67,1669	22,7184

Остальные элементы занимают промежуточные позиции с устойчивым распределением мест и образуют следующий ряд убывания концентраций: Mn>Zn>Cu>Pb>Cd. Исключение составляет дерен шведский, для которого характерно следующее распределение: Zn>Mn>Pb>Cu>Cd. Наибольшие величины концентрации кадмия отмечены в плодах морошки, где в одном из образцов содержание кадмия в 2 раза превысило ПДУ. Превышений ПДУ по свинцу ни у одного из растений отмечен не был. Учитывая эффект дозы, а также принимая во внимание значительные концентрации марганца и цинка во всех образцах, предполагаем, что именно по присутствию этих двух элементов должна оцениваться безопасная ежедневная норма потребления в пищу ягод.

У всех изученных грибов устойчивое положение в рядах убывания занимают лишь те элементы, содержание которых в плодовых телах наиболее велико: Cu>Mn>Cd. При этом в большинстве образцов отмечено превыше-

ние ПДК кадмия. Цинк и свинец занимают 4-е и 5-е места в зависимости от видовой принадлежности гриба (табл. 3). Существенно иное распределение – у лишайников, где вне зависимости от видовой принадлежности обнаружена одна и та же устойчивая последовательность: Mn>Zn>Cu>Pb>Cd. Таким образом, ряды убывания ТМ для лишайников и плодов высших растений совпадают.

В отличие от растительных объектов мидии содержат в наибольших количествах цинк. Показатели содержания меди также относительно высоки. Марганец, преобладающий в составе высших растений, лишайников и водорослей, у мидий расположился на предпоследнем месте ряда убывания концентраций: Zn>Cu>Pb>Mn>Cd. По результатам измерения содержания марганца, меди и цинка в усредненной пробе и с учетом нормируемых гигиенических показателей сделан расчет максимальной массы мидий, допустимой к ежедневному употреблению в пищу (табл. 4).

Таблица 3

## Содержание тяжелых металлов в сырой биомассе грибов и лишайников, мкг/г

ТМ	Группа организмов									
	Грибы						Лишайники			
	Моховик		Масленок	Осиновик			Березовик	Кладония оленья	Цетрария исландская	Бриория Фремонга
	1	2		1	2	3				
Zn	0,0431	0,0413	0,0373	0,0198	0,0282	0,0351	0,0284	5,6781	5,1757	0,5391
Cu	1,1966	1,5382	0,9007	1,0822	2,6665	7,8683	2,1963	1,7437	1,6208	0,1871
Pb	0,0434	0,0149	0,0236	0,0456	0,0085	0,0179	0,0724	0,0874	0,1985	0,0412
Cd	0,1097	0,1129	0,0434	0,0707	0,2496	0,4598	0,1424	0,0436	0,0326	0,0117
Mn	1,1254	1,0005	0,3986	0,5411	0,7275	0,9966	0,7513	24,6812	20,6000	1,9059

Таблица 4

Показатели содержания элементов в сырой массе *Mitilus edulus* и расчет допустимой массы мягких тканей моллюсков при ежедневном употреблении в пищу

Показатель	Pb	Cd	Mn	Zn	Cu
Содержание элемента, мг/кг	0,7789	0,0932	0,478	10,400	1,280
Сырая масса мидий, соответствующая ВДУ, кг	-	-	10,5	2,4	3,9

**Примечание.** Прочерк – для данного элемента показатель ВДУ не установлен.

Соотношения между элементами в водорослях оказались видоспецифичными (табл. 5). Общим является лишь высокое содержание марганца. При этом только у *Ch. filum* ряд убывания совпал с таковым у пред-

ставителей наземной растительности. Видовые особенности отмечены в соотношениях между медью, свинцом и кадмием. Превышения ПДУ по ТМ у водорослей не отмечено.

Таблица 5

## Ряды убывания элементов изученных водорослей

Вид водорослей	Элементы в порядке убывания их содержания
<i>F. vesiculosus</i>	Mn>Zn>Cu>Cd>Pb
<i>F. serratus</i>	Mn>Cd>Cu
<i>P. canaliculata</i>	Mn>Cu>Pb и Mn>Cd>Pb
<i>Ch. filum</i>	Mn>Cu>Pb>Cd
<i>S. latissima</i>	Mn>Cd>Cu>Pb

Сравнительный анализ элементного состава водорослей показал, что максимальное содержание в сырой биомассе марганца характерно для образцов *F. vesiculosus*, собранных в губе Медвежья (табл. 6). В любом из остальных растений этот элемент присутствует в существенно меньших количествах. Так, в *F. serratus*, отобранном в бухте Летняя и губе Медвежья, содержание марганца соответственно в 5,5 и 19 раз ниже, чем у родственного вида. Установлено, что у мыса Кар-

теш содержание Mn в *Ch. filum* выше, чем в *S. latissima*, а в бухте Левая – ниже, чем у *P. canaliculata* и *T. maritimum*. В целом анализ содержания элементов в растительных образцах позволил наметить 13 пар сравнения. В 11 случаях различия между видами по содержанию марганца оказались статистически значимы и лишь в парах *F. serratus* – *P. canaliculata* и *P. canaliculata* – *T. Maritimum* значимость различий не показана.

Таблица 6

**Содержание элементов  
в условно съедобных объектах береговой зоны,  $\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$ , мкг/г**

Видовое название	Станция	Марганец	Свинец	Медь	Кадмий	Цинк
<i>Fucus vesiculosus</i>	Поселок Чупа	17,364±3,474	0,020±0,006	0,447±0,167	0,211±0,049	0,518±0,097
	Губа Медвежья	37,132±7,505	0,023±0,003	0,250±0,039	0,186±0,035	0,588±0,118
	Мыс Картеш	15,696±6,070	0,024±0,008	0,572±0,194	0,132±0,036	0,493±0,129
	Бухта Левая	16,642±3,340	0,024±0,004	0,261±0,054	0,180±0,029	0,445±0,064
	Бухта Летняя	14,100±4,627	0,024±0,008	0,278±0,107	0,212±0,066	0,677±0,119
<i>Fucus serratus</i>	Губа Медвежья	1,957±1,034	0,367±0,064	0,059±0,017	0,367±0,064	-
	Бухта Летняя	2,585±0,447	0,351±0,055	0,038±0,009	0,351±0,055	-
<i>Pelvetia canaliculata</i>	Губа Медвежья	1,245±0,194	0,014±0,006	0,064±0,012	0,135±0,053	-
	Бухта Левая	1,149±0,266	0,015±0,005	0,125±0,038	0,071±0,024	-
<i>Chorda filum</i>	Мыс Картеш	1,5±0,319	0,068±0,032	0,271±0,098	0,022±0,008	-
	Бухта Левая	0,525±0,105	0,048±0,015	0,149±0,076	0,018±0,008	-
<i>Saccharina latissima</i>	Мыс Картеш	0,818±0,198	0,0092±0,0019	0,0230±0,0066	0,078±0,028	-
<i>Triglochin maritimum</i>	Бухта Круглая	1,256±0,642	0,208±0,101	0,205±0,124	0,0079±0,0042	-
	Бухта Левая	1,601±0,786	0,108±0,031	0,129±0,042	0,0045±0,0015	-

**Примечание.** Прочерк – отсутствие данных.

Превышения ПДУ по свинцу (10,0 мкг/г) для водорослей как нерыбных объектов морского промысла ни у одного из изученных видов отмечено не было. Максимальное содержание элемента в расчете на сырую массу было обнаружено в бухте Круглая в листьях *T. maritimum*. У этого же растения в бухте Левая показатель содержания Pb был в 2 раза ниже. В *Ch. filum* данный элемент присутствует в количествах меньших, чем в высшем растении. *F. vesiculosus* содержит Pb несколько меньше, чем *Ch. filum*.

Максимальное содержание меди в расчете на сырую массу было обнаружено у *F. vesiculosus* (0,264–0,572 мкг/мг). Несколько меньше этого элемента у *Ch. filum* (0,149–0,271) и *P. canaliculata* (0,064–0,125). Таким образом, в каждом из мест сбора содержание элемента в *F. vesiculosus* достоверно выше, чем у остальных видов. Значимых различий между *P. canaliculata*, *Ch. filum* и *T. maritimum* не выявлено. Минимальные значения содержания меди характерны для *F. serratus* (0,038–0,059 мкг/мг) и *S. latissima* (0,023 мкг/мг). При этом различия в данной паре видов статистически значимы.

Максимальное содержание кадмия в сырой биомассе зарегистрировано в *F. serratus* (0,350–0,367 мкг/г). Второе и третье места по этому показателю также занимают представители семейства *Fucaceae* – *F. Vesiculosus* (0,132–0,212 мкг/г) и *P. canaliculata* (0,071–0,135 мкг/г). Меньше всего кадмия в листьях *T. maritimum* (0,005–0,008 мкг/г). Ламинариевые – *Ch. filum* и *S. latissima* – содержат элемент в количествах бóльших, чем у высших растений, но меньших, чем у любого из представителей фукусовых: 0,018–0,022 и 0,078 мкг/г соответственно. Можно констатировать, что превышения ПДУ по кадмию (2 мкг/г) ни у одного из изученных видов водорослей зарегистрировано не было.

Оценить однородность распределения ТМ на разных участках акватории позволяют данные, полученные на *F. vesiculosus*, так как именно этот вид имеет наибольшее распространение в губе Чупа. Особенностью распределения марганца у этой водоросли является его высокое содержание именно в губе Медвежья. Здесь он присутствовал в количе-

ствах в 2 раза больших, чем в любом из других мест отбора проб. Статистически значимых различий в содержании Mn в *F. Vesiculosus* между остальными местами сбора выявлено не было. Еще более однородны показатели содержания свинца. Статистически значимых различий в содержании свинца у *F. vesiculosus* не обнаружено по всем пунктам сбора. Медь в наибольших количествах в сырой массе *F. vesiculosus* содержалась у мыса Картеш (0,57 мкг/г). Близкая концентрация была отмечена у причала поселка Чупа (0,45 мкг/г). В остальных пунктах сбора элемент присутствовал примерно в равных количествах (0,25–0,28 мкг/г на сырую массу) и его было достоверно меньше, чем у мыса Картеш. Вычисление содержания кадмия на сырую массу не позволило выявить статистически значимых различий между местами сбора. Установлено, что ПДУ (2 мкг/г) не достигнут ни на одном из пунктов. Вычисление содержания цинка в сырой биомассе *F. vesiculosus* не выявило статистически значимых различий по местам сбора водорослей. Наиболее близкие средние значения получены в губе Медвежья, где показатель содержания составил 0,59 мкг/г, и в бухте Летняя – 0,58 мкг/г. Таким образом, ТМ в *F. Vesiculosus* по местам сбора распределены достаточно однородно, с небольшими флуктуациями по меди (м. Картеш, п. Чупа) и двукратным превышением общего фона по марганцу в губе Медвежья.

**Заключение.** Исходя из приведенных результатов можно констатировать, что значительного превышения содержания ТМ в пищевых объектах контрольного полигона, которым являлись побережье и прибрежье губы Чупа, не установлено. Определенная опасность при использовании в пищу природных объектов беломорского побережья может быть связана с присутствием в них кадмия. При этом именно болетовые грибы являются наиболее эффективными накопителями данного элемента. В плодах высших растений кадмий содержится в существенно меньших количествах, а превышение ПДУ зарегистрировано лишь в одной из 10 усредненных проб. В водорослях семейства *Fucaceae* содержание кадмия находится на том же уров-

не, что и в грибах, однако величина ПДУ по кадмию для фикобионтов установлена на порядок выше. Существенно ниже концентрация кадмия в *Ch. filum* и *S. latissima*, ламинариевых водорослях сублиторали. Элементы, обладающие эссенциальными свойствами (Mn, Zn и Cu), распределены по пищевым объектам весьма неравномерно. Марганца и меди особенно много в некоторых ягодах и фукусовых водорослях, что не позволяет рекомендовать данные виды пищи к употреблению в больших количествах. Напротив, со-

держание цинка ни в одном из объектов не достигает величин, ограничивающих потребление пищи.

Таким образом, при автономном существовании в условиях металлогенетических провинций и питании местными растительными объектами необходимо избегать монофагии и использовать в пищу по возможности разнообразные объекты. Это позволит если не избежать полностью, то во всяком случае уменьшить риск превышения дозы поступающих в организм ТМ.

### Литература

1. Андреев В.П., ред. Медико-биологическое обеспечение выживания военнослужащих при автономном существовании на территории Российской Федерации: руководство. СПб.: ВМедА; 2016. 264.
2. Savinov V., Savinova T., Dahle S. Contaminants. In: Berger V., Dahle S., ed. White Sea. Ecology and Environment. St. Petersburg: Tromso; 2001: 123–137.
3. О состоянии среды прибрежно-шельфовых зон Баренцева, Белого и Балтийского морей в 2013 г.: информационный бюллетень. СПб.: Картографическая фабрика ВСЕГЕИ; 2014. 136.
4. Красовская Т.М., Тикунов В.С. Оценка перспектив размещения сети фоновый мониторинга в Заполярье. География и природные ресурсы. 1992; 5: 37–41.
5. Христофорова Н.К. Тяжелые металлы в водах Онежского и Кандалакшского заливов: мидийный контроль: проблемы изучения, рационального использования и охраны биологических ресурсов Белого моря. СПб.; 1995: 154–162.
6. Millward G.E. Metals in sediments and mussels of the Chupa estuary (White Sea, Russia). Estuarine coastal and shelf Sciences. 1999; 48: 13–25.
7. Андреев В.П., Андриянов А.И. Пищевые ресурсы береговой зоны Северных морей: монография. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена; 2014. 127.

## SAFETY OF MILITARY MEN NUTRITION WITH FOOD RESOURCES OF THE ARCTIC ZONE (RUSSIAN FEDERATION)

V.P. Andreev, A.I. Andriyanov, Zh.V. Plakhotskaya

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

e-mail: vpandreev@mail.ru

*The goal of the paper is to assess the risk of eating subarctic plants and animals in their natural habitats. Materials and Methods. The content of heavy metals (HMs) in the raw biomass of plants and mollusks was considered to be the risk marker. The analysis was performed using the atomic absorption spectrometer MGA-915M (Russia). The authors examined 8 species of higher plants, 5 species of algae, 4 species of fungi, 3 species of lichen and 1 species of mussel.*

*Results. The authors did not discover high concentrations of HMs in the food items of the examined area. A small excess of the maximum permissible limit of cadmium was noted in some fungi samples and one sample of cloudberries. The correlation between HMs in the fruits of higher plants and lichens was nearly the same. Absolute values of HM concentrations vary significantly in different habitats and among different species.*

*Conclusion. To reduce the risk of HM intake in case of autonomous existence in the metallogenic areas it is recommended to eat various food items when possible and to avoid monophagy.*

**Keywords:** heavy metals, autonomous existence, mineralized samples, fungi, lichen, higher plants.

**References**

1. Andreev V.P. *Mediko-biologicheskoe obespechenie vyzhivaniya voennosluzhashchikh pri avtonomnom sushchestvovanii na territorii Rossiyskoy Federatsii: rukovodstvo* [Medical and biological support for the survival of military men in case of autonomous existence on the territory of the Russian Federation: manual]. St. Petersburg: VMedA; 2016. 264 (in Russian).
2. Savinov V., Savinova T., Dahle S. Contaminants. In: Berger V., Dahle S., ed. *White Sea. Ecology and Environment*. St. Petersburg: Tromso; 2001: 123–137.
3. *O sostoyanii sredy pribrezhno-shelfovykh zon Barentseva, Belogo i Baltiyskogo morey v 2013 godu: informatsionnyy byulleten'* [The environmental state of coastal-shelf zones of the Barents Sea, the White Sea and the Baltic Sea in 2013: information bulletin]. St. Petersburg: Kartograficheskaya fabrika VSE-GEI; 2014. 136 (in Russian).
4. Krasovskaya T.M., Tikunov V.S. Otsenka perspektiv razmeshcheniya seti fonovogo monitoringa v Zapolyar'e [Prospects for placing a network of baseline monitoring in the Arctic region]. *Geografiya i prirodnye resursy*. 1992; 5: 37–41 (in Russian).
5. Khristoforova N.K. *Tyazhelye metally v vodakh Onezhskogo i Kandalakshskogo zalivov: midinyy kontrol': problemy izucheniya, ratsional'nogo ispol'zovaniya i okhrany biologicheskikh resursov Belogo moray* [Heavy metals in the waters of the Onega Bay and the Kandalaksha Gulf: mussel control: problems of studying, rational use and protection of the White Sea biological resources]. St. Petersburg; 1995: 154–162 (in Russian).
6. Millward G.E. Metals insediments and mussels of the Chupa estuary (White Sea, Russia). *Estuarine costal and shelf Sciences*. 1999; 48: 13–25.
7. Andreev V.P., Andriyanov A.I. *Pishchevye resursy beregovoy zony Severnykh morey: monografiya* [Food resources of the northern seas coastal zones: monograph]. St. Petersburg: Izd-vo RGPU im. A.I. Gertsena; 2014. 127 (in Russian).

УДК 543.472.3

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11366

## ИНТЕНСИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ БИОПЛЕНОК РИЗОБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ШТАММАМИ *PSEUDOMONAS PSEUDOALCALIGENES*

А.С. Хитрова, Н.И. Потатуркина-Нестерова,  
Р.В. Иштутинов, И.Р. Бахтогаримов

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

email: alekseeva\_nastia88@mail.ru

*В данной работе исследовалась способность почвенных ризобактерий, ассоциированных с культурными сельскохозяйственными растениями, образовывать биопленку in vitro.*

*Цель работы – исследовать активность формирования биопленки корневой системы *Lycopersicon esculentum* Mill. ризобактериальными штаммами *Pseudomonas pseudoalcaligenes* в зависимости от фазы вегетации растения.*

*Материалы и методы. В каждую фазу вегетации исследуемого растения были отобраны по 50 корневых смывов, в которых изучали видовой и количественный составы, определяли доминирующие штаммы ризобактерий. Далее производили моделирование образования биопленки ризобактериальными штаммами на чашках Петри с последующей их окраской кристаллическим фиолетовым и иммерсионной микроскопией. Исследование активности формирования биопленки производили статическим методом с использованием 96-луночных планшетов, в которых инкубировали ризобактерии, после чего полученные биопленки окрашивали генцианвиолетом. Результаты интерпретировали по интенсивности окрашивания спектрофотометрически.*

*Результаты. В ходе работы было отмечено, что штаммы *P. pseudoalcaligenes*, отобранные в фазы всходов, бутонизации, цветения и плодоношения растения, обладали способностью к биопленкогенезу. Также наблюдалось изменение активности формирования биопленки ризобактериальными штаммами в процессе вегетации растения. Штаммы ризобактерий, отобранные в фазу всходов, отличались средней активностью формирования биопленки по сравнению со штаммами почвенных микроорганизмов, отобранных в фазы бутонизации, плодоношения и цветения.*

*Заключение. Полученные результаты исследования могут стать основой для разработки новых методов ростостимулирования растений, а также борьбы с фитопатогенами с помощью биопленкообразующих ризобактерий рода *Pseudomonas*.*

**Ключевые слова:** ризобактерии, биопленка.

**Введение.** В настоящее время установлена значительная роль ризобактерий в жизнедеятельности растений. Изучены разнообразные механизмы действия почвенных микроорганизмов, способствующих стимуляции роста растения, устойчивости к стрессовым факторам, повышению его продуктивности, а также сопротивлению фитопатогенным грибковым и бактериальным штаммам [1].

В последние годы произошла смена концепции планктонных форм микроорганизмов и сформирована общая теория о преобладании ассоциации микробных сообществ – биопленок [2, 3]. Установлено, что 90 % бак-

терий живет не в виде свободно существующих клеток – они прикреплены к субстрату. Согласно этой теории, бактерии, образуя биопленку, прикрепленную к биотическому или абиотическому субстрату, характеризуются биологическими свойствами, отличными от свойств клеток того же штамма, находящегося в планктонном состоянии [4, 5].

Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им ряд преимуществ по сравнению с изолированными формами [6, 7]. Микроорганизмы в биопленке устойчивы к стрессовым факторам окружающей среды, известна способность конкурентного выжи-

вания при взаимодействии с чужеродной флорой [8]. Свободно живущие микроорганизмы через свои продукты метаболизма вступают в конкурентные взаимодействия друг с другом. Бактерии биопленки обладают иными характеристиками клеточной поверхности, что является следствием вытеснения транзитной флоры антагонистической индигенной микрофлорой биопленки [9, 10].

Преимущества биопленки позволяют использовать их в различных сферах деятельности человека – промышленности, экологии, медицине. Известны единичные работы, свидетельствующие о способности почвенных микроорганизмов колонизировать корневую систему растений и образовывать биопленку [11], что имеет большое практическое значение, так как при этом происходит рост сопротивляемости растений к биотическим и абиотическим негативным факторам.

В опубликованных ранее работах мы изучали микробиоценоз ризосферы и ризопланы прикорневой зоны *Lycopersicon esculentum* Mill. [12]. В каждую фазу вегетации исследуемого растения было произведено по 50 корневых смывов, в которых определяли качественный состав микроорганизмов и их количественные показатели. Во всех фазах вегетации *Lycopersicon esculentum* Mill. доминирующим видом являлся *P. Pseudoalcaligenes*.

**Цель исследования.** Изучение активности формирования биопленки корневой системы *Lycopersicon esculentum* Mill. ризобактериальными штаммами *Pseudomonas pseudoalcaligenes* в зависимости от фазы вегетации растения.

**Материалы и методы.** Штаммы ризобактерий *P. pseudoalcaligenes* были отобраны из прикорневой зоны *Lycopersicon esculentum* Mill. в различные фазы вегетации: всходов, бутонизации, цветения и плодоношения.

Для определения способности ризобактериальных штаммов образовывать биопленку производили ее моделирование в жидкой питательной среде в чашках Петри диаметром 35 мм [13]. Полученную биопленку высушивали и окрашивали 0,4 % генцианвиоле-

том, микроскопировали иммерсионным методом при увеличении 100×16. Для получения снимков биопленки использовали микроскоп МИКМЕД-5.

Оценку активности формирования биопленки проводили при помощи статической методики с применением 96-луночных пластиковых планшетов [14, 15]. Суспензию бактерий вносили в лунки планшета, затем инкубировали в оптимальных условиях – при 37 °С в течение 24 ч. Затем удаляли содержимое лунок, промывали трехкратно фосфатным буфером, высушивали на воздухе, после чего окрашивали раствором кристаллвиолета. Экспозиция составила 10 мин. Краситель промывали фосфатным буфером, затем добавляли 96 % этиловый спирт. Об интенсивности биопленкообразования судили по степени окраски этилюата, которую измеряли спектрофотометрически (СФ-46 (ЛОМО))  $OD_{630}$ . Для интерпретации результатов активности биопленкообразования использовали критерии, разработанные S. Stepanovic et al.: при значениях  $OD_{630}$  ниже 0,090 полагали, что штаммы не обладали способностью к образованию биопленки; при  $0,090 < OD_{630} \leq 0,180$  штаммы обладали слабой способностью к биопленкообразованию; при  $0,180 < OD_{630} \leq 0,360$  – средней; при  $OD_{630} > 0,360$  – высокой способностью к образованию биопленки [16].

Полученные в ходе исследований численные материалы были обработаны статистически, достоверность различий сравниваемых показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистическая обработка данных проводилась с помощью автоматизированных программ «Биостатистика» и Microsoft Office Excel 2007.

**Результаты и обсуждение.** Результаты моделирования биопленки в чашках Петри показали, что 80 % ризобактериальных штаммов *P. pseudoalcaligenes*, отобранных в фазу всходов, способны к биопленкообразованию, в фазу бутонизации такую способность отмечали у 82 % штаммов, в фазы цветения и плодоношения данный показатель составил 84 и 86 % соответственно (рис. 1).

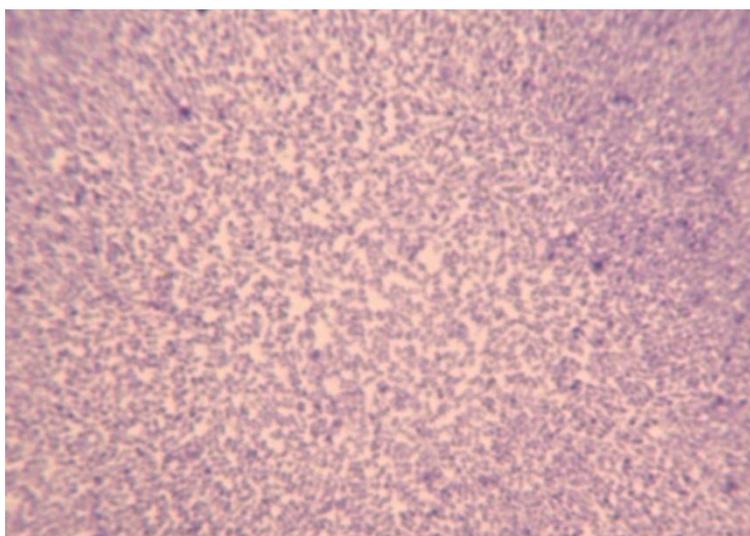


Рис. 1. Биопленка, образованная *P. pseudoalcaligenes*

Сравнительное исследование активности формирования биопленки *P. pseudoalcaligenes* показало, что ризобактериальные штаммы, отобранные в фазу всходов растения, обладали средней способностью к биопленкогенезу, их показатель  $OD_{630}$  составил  $0,21 \pm 0,04$ . Для ризобактерий, отобранных в фазу бутонизации, этот показатель увеличил-

ся до  $0,39 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ), что говорит о высокой активности биопленкогенеза. В фазу плодоношения и цветения ризобактериальные штаммы также отличались высоким показателем активности формирования биопленки по сравнению с фазой всходов, их  $OD_{630}$  составил  $0,37 \pm 0,05$  и  $0,40 \pm 0,03$  соответственно (рис. 2).

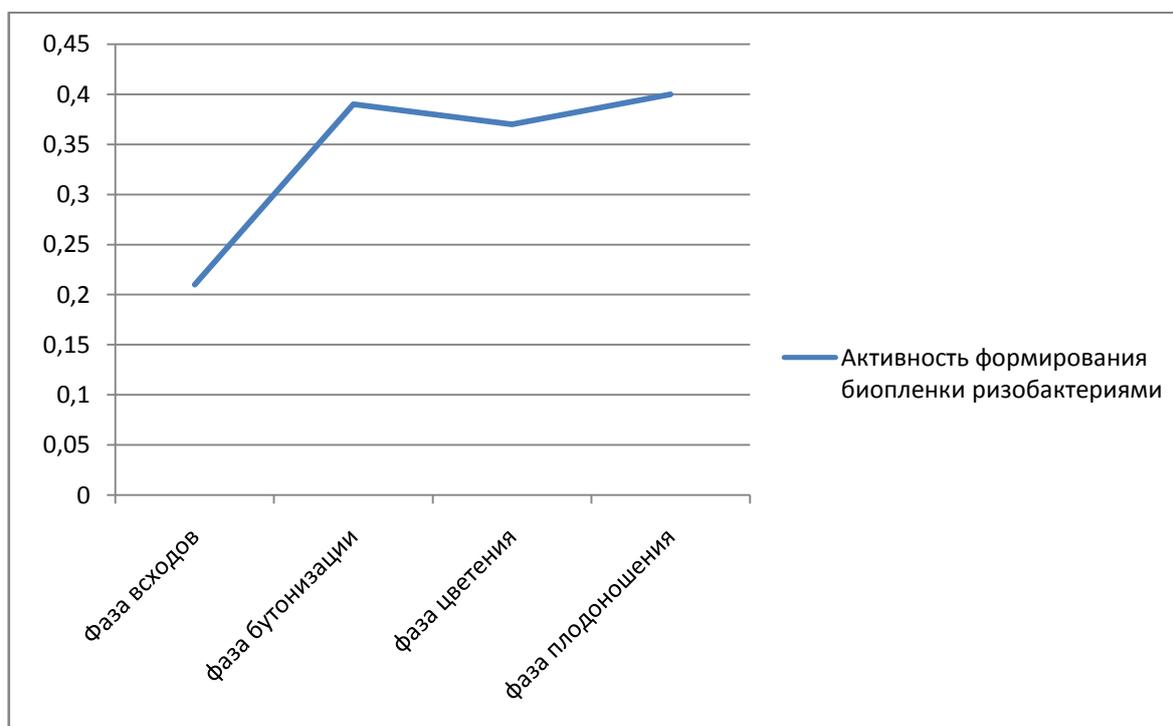


Рис. 2. Активность биопленкогенеза ризобактериальных штаммов *P. pseudoalcaligenes*, отобранных в различные фазы вегетации *Lycopersicon esculentum Mill.*

**Заключение.** Таким образом, результаты сравнительного исследования показывают, что микроорганизмы прикорневой зоны растений обладают способностью к биопленко-

образованию. Активность формирования биопленки увеличивается в ходе развития растения, достигая максимальных значений в фазу плодоношения ( $0,40 \pm 0,03$ ).

### Литература

1. Кравченко Л.В., Макарова Н.М., Азарова Т.С. Выделение и фенотипическая характеристика ростостимулирующих ризобактерий (PGPR), сочетающих высокую активность колонизации корней и ингибирования грибов. Микробиология. 2002; 71 (4): 521–525.
2. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции. Журнал инфектологии. 2010; 2 (3): 4–15.
3. Колчанова Н.Э., Окулич В.К., Шилин В.Е. Определение образования микробной биопленки бактериями периодонтального кармана и ее устойчивости к химическим и биологическим объектам. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; 3: 56–61.
4. Fleming H.C., Windender J. The biofilm matrix. Nature Reviews Microbiology. 2010; 8: 623–633.
5. Хмель И.А. Quorum-sensing регуляция экспрессии генов: фундаментальные и прикладные аспекты, роль в коммуникации бактерий. Микробиология. 2006; 75 (4): 457–464.
6. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка? Педиатрия. 2011; 5 (11): 86–89.
7. Izano E.A., Amarante M.A., Kher W.B. Differential roles of poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. Appl. Envir. Microbiology. 2008; 74 (2): 470–476.
8. Щепитова Н.Е. Биопленкообразование энтерококками кишечной микрофлоры животных. Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2015; 1 (51): 77–79.
9. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Микробные биопленки: перспективы использования при очистке сточных вод. Вода: химия и экология. 2008; 2: 11–13.
10. O'Toole G.A., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. Annual Review of Microbiology. 2000; 54: 49–79.
11. Егоренкова И.В., Трезубова К.В., Игнатов В.В. Экологическое значение формирования биопленок на корнях ассоциативными бактериями *Paenibacillus polymyxa*. Адаптационные стратегии живых систем: материалы междисциплинарной научной конференции. 11–16 июня 2012. Крым; 2012: 284.
12. Алексеева А.С., Потатуркина-Нестерова Н.И. Сравнительная характеристика микробиоценоза ризосферы и ризопланы *Lycopersicon esculentum* Mill. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6.
13. Чеботарь И.В. Биопленки *Staphylococcus aureus*: структурно-функциональные характеристики и взаимоотношения с нейтрофилами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015.
14. Терещенко В.С. Способ выявления биопленкообразующей способности у грамотрицательных бактерий. Биологические науки и фундаментальная медицина. 2015; 5: 917–919.
15. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 1: 17–22.
16. Магданова Л.А., Голясная Н.В. Исследование видового разнообразия, мутационной и биопленкообразующей активностей представителей микробного биоценоза плавательного бассейна. Современные проблемы физиологии, экологии и биотехнологии микроорганизмов: материалы Всероссийского симпозиума с международным участием. М.; 2009: 119.

## INTENSITY OF BIOFILM FORMATION BY RHIZOBACTERIAL STRAINS *PSEUDOMONAS PSEUDOALCALIGENES*

A.S. Khitrova, N.I. Potaturkina-Nesterova, R.V. Ishutinov, I.R. Bakhtogarimov

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: alekseeva\_nastia88@mail.ru

*This paper examines the ability of soil rhizobacteria associated with cultivated agricultural plants to form biofilms in vitro.*

*The objective of this study is to examine the activity of biofilm formation of *Lycopersicon esculentum* Mill. root system by *Pseudomonas pseudoalcaligenes* rhizobacterial strains depending on the phase of plant vegetation.*

*Materials and Methods.* During each phase of the examined plant vegetation 50 root washout samples were selected. They were analyzed for species and quantitative composition; dominant strains of rhizobacteria were determined. Further modeling of biofilm formation by rhizobacterial strains on Petri dishes was carried out. The strains were stained with crystal violet and immersion oils. The biofilm formation activity was examined by a static method using 96-well plates in which the rhizobacteria were incubated. Then, the biofilms obtained were stained with gentian violet. The results were interpreted spectrofluorimetrically according to the staining intensity.

*Results.* It was found out that strains of *P. Pseudoalcaligenes*, chosen during germination, budding, flowering and fruiting periods, had the ability to form biofilm. There was also a change in the activity of the biofilm formation due to rhizobacterial strain administration during vegetative period. Rhizobacteria strains chosen during the germination period were characterized by an average biofilm formation activity, in comparison with strains of soil microorganisms chosen in budding, fruiting and flowering periods.

*Conclusion.* The obtained results can become a basis for the development of new methods of plant growth stimulation. They can also help to control phytopathogens with the help of biofilm forming rhizobacteria of the genus *Pseudomonas*.

**Keywords:** rhizobacteria, biofilm.

### References

1. Kravchenko L.V., Makarova N.M., Azarova T.S. Vydelenie i fenotipicheskaya kharakteristika rostostimuliruyushchikh rizobakteriy (PGPR), sochetayushchikh vysokuyu aktivnost' kolonizatsii korney i ingibirovaniya gribov [Isolation and phenotypic characteristics of growth-stimulating rhizobacteria (PGPR), combining high activity of root colonization and fungi inhibition]. *Mikrobiologiya*. 2002; 71 (4): 521–525 (in Russian).
2. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bakterial'nye bioplenki i infektsii [Bacterial biofilms and infections]. *Zhurnal infektologii*. 2010; 2 (3): 4–15 (in Russian).
3. Kolchanova N.E., Okulich V.K., Shilin V.E. Opredelenie obrazovaniya mikrobnoy bioplenki bakteriyami periodontal'nogo karmana i ee ustoychivosti k khimicheskim i biologicheskim ob'ektam [Determination of the biofilm formation by periodontal pocket bacteria and the resistance of microbial communities to chemical and biological objects]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2015; 3: 56–61 (in Russian).
4. Fleming H.C., Windender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*. 2010; 8: 623–633.
5. Khmel' I.A. Quorum-sensing regulyatsiya ekspressii genov: fundamental'nye i prikladnye aspekty, rol' v kommunikatsii bakteriy [Quorum-sensing regulation of gene expression: Fundamental and applied aspects and the role in bacterial communication]. *Mikrobiologiya*. 2006; 75 (4): 457–464 (in Russian).
6. Mal'tsev S.V., Mansurova G.Sh. Chto takoe bioplenka [What is a biofilm]? *Pediatrics*. 2011; 5 (11): 86–89 (in Russian).
7. Izano E.A., Amarante M.A., Kher W.B. Differential roles of poly-N-acetylglucosamine surface polysaccharide and extracellular DNA in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Appl. Envir. Microbiology*. 2008; 74 (2): 470–476.
8. Shchepitova N.E. Bioplenkoobrazovanie enterokokkami kischechnoy mikroflory zhivotnykh [Formation of biofilms by enterococci of intestinal microflora in animals]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2015; 1 (51): 77–79 (in Russian).

9. Nikolaev Yu.A., Plakunov V.K. Mikrobnye bioplenki: perspektivy ispol'zovaniya pri oчитstke stochnykh vod [Microbial biofilms: potential use in wastewater treatment]. *Voda: khimiya i ekologiya*. 2008; 2: 11–13 (in Russian).
10. O'Toogle G.A., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Annual Review of Microbiology*. 2000; 54: 49–79.
11. Egorenkova I.V., Tregubova K.V., Ignatov V.V. Ekologicheskoe znachenie formirovaniya bioplenok na kornyakh assotsiativnymi bakteriyami *Paenibacillus polymyxa* [Ecological significance of biofilm formation on the roots by associative bacteria *Paenibacillus polymyxa*]. *Adaptatsionnye strategii zhivyykh sistem: materialy mezhdistsiplinarnoy nauchnoy konferentsii* [Adaptive strategies of living systems: proceedings of an interdisciplinary scientific conference]. June 11–16, 2012. Krym; 2012: 284 (in Russian).
12. Alekseeva A.S., Potaturkina-Nesterova N.I. Sravnitel'naya kharakteristika mikrobiotsenoza rizosfery i rizoplany *Lycopersicon esculentum* Mill [Comparative characteristics of rhizosphere and rhizoplane *Lycopersicon esculentum* Mill. microbiocenosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; 6 (in Russian).
13. Chebotar' I.V. *Bioplenki Staphylococcus aureus: strukturno-funktsional'nye kharakteristiki i vzaimootnosheniya s neytrofilami* [Biofilms *Staphylococcus aureus*: structural and functional characteristics and relations with neutrophils]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2015 (in Russian).
14. Tereshchenko V.S. Sposob vyyavleniya bioplenkoobrazuyushchey sposobnosti u gramotritsatel'nykh bakteriy [A method for detecting biofilm-forming ability in Gram-negative bacteria]. *Biologicheskaya nauka i fundamental'naya meditsina*. 2015; 5: 917–919 (in Russian).
15. Lyamin A.V., Botkin E.A., Zhestkov A.V. Metody vyyavleniya bioplenok v meditsine: vozmozhnosti i perspektivy [Methods for biofilm detecting in medicine: opportunities and perspectives]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012; 1: 17–22 (in Russian).
16. Magdanova, L.A., Golyasnaya N.V. Issledovanie vidovogo raznoobraziya, mutatsionnoy i bioplenkoobrazuyushchey aktivnostey predstaviteley mikrobnogo biotsenoza plavatel'nogo basseyna [Research of species diversity, mutational and biofilm-forming activities of the microbial biocenosis in the swimming pool]. *Sovremennye problemy fiziologii, ekologii i biotekhnologii mikroorganizmov: materialy Vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem* [Modern problems of microorganism physiology, ecology and biotechnology: proceedings of the All-Russian Symposium with international participation]. Moscow; 2009: 119 (in Russian).

УДК 615.032:57084-612.112.91  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11367

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ ПО СХЕМЕ CAP МЕТОДОМ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И АУТОГЕМОХИМИОТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

И.И. Антонеева<sup>1</sup>, Е.Ю. Насырова<sup>1</sup>, П.Д. Шабанов<sup>2</sup>,  
Т.П. Генинг<sup>1</sup>, Д.Р. Долгова<sup>1</sup>, Т.В. Абакумова<sup>1</sup>, С.О. Генинг<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: Naum-53@yandex.ru

*Лечение рака яичников цитостатиками прекращают из-за выраженных побочных эффектов. Использование аутогемохимиотерапии снижает вероятность токсического повреждения сердца, легких и печени, снижает инвазивный и пролиферативный потенциал неоплазмы. Влияние аутогемохимиотерапии на свободнорадикальные процессы в плазме крови организма-опухоленосителя спорно.*

*Цель – оценка влияния комбинированного введения цитостатиков по схеме CAP методом полихимиотерапии и аутогемохимиотерапии на процессы свободнорадикального окисления в плазме крови крыс с экспериментальным раком яичников.*

*Материалы и методы. Белым крысам с асцитной опухолью яичников в логарифмическую стадию развития опухоли внутривенно и методом аутогемохимиотерапии вводили цитостатики, используемые в схеме CAP. На 3-и и 8-е сут после введения в плазме крови оценивали перекисное окисление липидов и окислительную модификацию белков.*

*Результаты. Установлено, что активация перекисного окисления липидов при истощении ферментативного звена антиоксидантной системы и сохранении карбонильного стресса имеет место в плазме крови крыс с асцитной опухолью яичников как при внутривенном введении, так и при аутогемохимиотерапии цитостатиками по схеме CAP.*

*Таким образом, подобная динамика процессов свободнорадикального окисления в плазме крови организма-опухоленосителя характеризует биологический портрет опухоли и определяет возможность использования антиоксидантов как при внутривенной химиотерапии, так и при аутогемохимиотерапии по схеме CAP.*

**Ключевые слова:** асцитная опухоль яичников, химиотерапия, редокс-зависимые процессы, аутогемохимиотерапия.

**Введение.** Редокс-зависимые процессы в норме обеспечивают окислительный метаболизм клетки и включают окислительную модификацию белков (ОМБ), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную защиту (АОЗ). При этом образуются активные формы кислорода, которые являются медиаторами сигнальных путей [1]. Существует точка зрения, согласно которой изменения на молекулярном уровне при интенсификации свободнорадикальных процессов не зависят от причины и являются однотипными. К та-

ким изменениям относят разнонаправленную динамику параметров перекисного окисления липидов и АОЗ, что рассматривается как оксидативный стресс и считается патогенетическим звеном онкопатологии [2–4].

Рак яичников (РЯ), диагностированный в основном на распространенной стадии заболевания, представляет актуальную проблему современной онкогинекологии [5]. Согласно данным, опубликованным в Eurocare-5 study, пятилетняя выживаемость больных РЯ не превышает 37,6 % [6]. В России ежегодно ре-

гистрируется 13,2 тыс. опухолей яичников и 7,7 тыс. летальных исходов [7].

Химиотерапия является вторым основным компонентом лечения РЯ [8–10]. При поздних стадиях РЯ химиотерапия может применяться самостоятельно. У целого ряда больных она становится главным методом лечения, способным задержать развитие опухоли. По данным литературы, около 30 % больных получают терапию только цитостатиками [11]. Системная лекарственная терапия является неотъемлемой составной частью лечебного процесса для подавляющего большинства пациенток с РЯ [12, 13]. Особое место в лечении РЯ принадлежит препаратам платины и таксанам [14, 15]. С середины 90-х гг. в США и ряде стран Европы при РЯ используют схему САР. Комбинированная химиотерапия по этой схеме проводится после нерадикальных операций при IIb, IIc, III и IV стадиях РЯ больным с остаточными опухолями и метастазами. Эту же схему используют в качестве первоначального лечения при неоперабельных опухолях. Кроме того, по усмотрению оперирующих врачей, эту схему химиотерапии применяют в качестве профилактической меры при РЯ ранних стадий в случае неуверенности в радикальности операции. Однако лечение цитостатиками РЯ почти в 25 % случаев прекращают из-за развития выраженных побочных эффектов [16].

Метод аутогемохимиотерапии (АГХТ) предусматривает реинфузию клеток крови после их инкубации с лекарственными средствами. Установлено, что инкубация цитостатика с аутокровью приводит к образованию качественно новых противоопухолевых соединений: цитостатик – форменный элемент и цитостатик – белок. При этом в несколько раз возрастает время циркуляции в крови химиопрепарата, который активизируется на поверхности клеток, усиливается его биотрансформация. По мнению авторов [17], все это объясняет низкую дозозависимую токсичность и выраженную противоопухолевую эффективность АГХТ по сравнению с полихимиотерапией на традиционных растворителях. При этом эффективность АГХТ зависит как от особенностей связывания хи-

миопрепарата с компонентами крови во время инкубации, так и от особенностей самой опухоли. Относительно влияния различных методов экспериментальной химиотерапии на редокс-зависимые процессы в плазме крови на сегодня нет единой точки зрения. Показаны прооксидантные свойства ряда цитостатиков, внутривенное введение которых определяет их токсичность. Относительно влияния АГХТ на свободнорадикальные реакции при введении цитостатиков показаны как про-, так и антиоксидантные эффекты [18].

**Цель исследования.** Сравнительная оценка влияния комбинированного введения цитостатиков по схеме САР при внутривенном введении (ПХТ) и методом АГХТ на процессы свободнорадикального окисления в плазме крови крыс с экспериментальным РЯ.

**Материалы и методы.** Экспериментальные исследования были проведены на белых беспородных крысах массой 180–200 г. Модель рака яичников воспроизводили путем перевивки опухолевого штамма (НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва). Трансплантируемая асцитная опухоль яичника (АОЯ) была получена Е.Е. Погосянц, Е.Л. Пригожиной и Н.Л. Еголиной в 1958 г. Исходный гистологический тип опухоли – метастазирующая папиллярная аденокарцинома, в настоящее время – асцитная опухоль. После предварительного пассажа на 8-й день после внутрибрюшинной перевивки от одной крысы был взят асцит и перевит животным экспериментальной группы в объеме 0,5 мл 9-дневного инокулята (АЖ с  $7 \times 10^7$  опухолевых клеток в каждой дозе) + 0,5 мл питательной среды 199 на 100 г массы животного. Прогрессирование данного типа опухоли проходит в 3 фазы: логарифмическая (с 4-х сут после перевивки), стационарная (с 8-х сут после перевивки), терминальная стадия (с 13-х сут после перевивки). Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и корму. Были соблюдены правила гуманного обращения с животными, которые регламентированы Правилами проведения работ и использования экспериментальных животных, утвержденными При-

казом МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г., положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг., а также требованиями этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. Животных умерщвляли путем декапитации под эфирным наркозом. В исследованиях использованы доксорубин (ДОК) («Эбеве», Австрия), циклофосфан (ЦФ) («Конпо», «Евросервис», Россия) и цисплатин (ЦП) («ЛЭНС-ФАРМ», Россия). В качестве антикоагулянта применяли гепарин.

Доза для введения цитостатиков рассчитывалась по номограмме на квадратный метр поверхности тела животного [7] и составила для доксорубина 40 мг/м<sup>2</sup>, для циклофосфана 600 мг/м<sup>2</sup>, для цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup>. При совместном введении цитостатиков по схеме САР использовали концентрации, вдвое меньшие указанных. Введение цитостатиков животным с РЯ проводили на 5-й день после перевивки (логарифмическая стадия развития опухоли). Проведение АГХТ осуществляли путем реинфузии крови (1,0 мл), проинкубированной в термостате в течение 45 мин при 37 °С с гемоконсервантом и химиопрепаратом, в яремную вену животным. ПХТ осуществляли путем введения в яремную вену химиопрепаратов, растворенных в физиологическом растворе. Кровь для исследования редокс-статуса периферических эритроцитов забирала через 3 и 8 дней после ПХТ и АГХТ.

Интенсивность ПОЛ в эритроцитах оценивали по уровню диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), шиффовых оснований (ШО), учитывая интенсивность поглощения при длинах волн соответственно 232, 278 и 400 нм в гептановом экстракте по методу И.А. Волчегорского (1989). Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли в тесте с тиобарбитуровой кислотой по методу Л.И. Андреевой и др. (1988). Содержание продуктов окислительной модификации белков оценивали при 346, 370, 430, 530 нм по методу R.L. Levina (1990) в модификации

Е.Е. Дубининой (2000). Активность каталазы оценивали по скорости утилизации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> по методу А.И. Карпищенко (1999); активность ГТ – по скорости ферментативного образования GS-2,4-динитробензола в катализируемой ферментом реакции восстановления глутатиона с 1-хлор-2,4-динитробензолом. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни (Stata 6.0) и стандартных пакетов Microsoft Excel, 2007. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенных исследований установлено значимое возрастание уровня ОМБ и МДА (рис. 1) на фоне снижения активности ГТ ( $0,048 \pm 0,004$  против  $0,096 \pm 0,001$  мкмоль/мин/л в контроле) и возрастание активности каталазы ( $0,117 \pm 0,071$  против  $0,034 \pm 0,004$  ммоль/мин/л в контроле), что позволяет предполагать развитие в плазме крови крыс с АОЯ карбоксильного и оксидативного стресса.

Следующим этапом была оценка уровня продуктов ОМБ, ПОЛ и активности антиоксидантных ферментов АОЗ в плазме крови крыс с АОЯ на фоне ПХТ при моноведении химиопрепаратов и введении по схеме САР. Результаты представлены в табл. 1.

Было установлено, что уровень МДА в плазме крови на фоне моноведения ДОК, ЦФ, ЦП и введения по схеме САР значимо не изменяется по сравнению с показателем до введения химиопрепаратов. Значимое снижение уровня ДК имело место на обоих сроках при использовании ЦП и введении химиопрепаратов по схеме САР. Активность ГТ значимо не изменялась, а активность каталазы снижалась при всех видах терапии на обоих сроках после введения.

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать в плазме крови сохранение уровня ПОЛ при истощении ферментативного звена антиоксидантной системы на фоне внутривенного моноведения химиопрепаратов и введения по схеме САР.

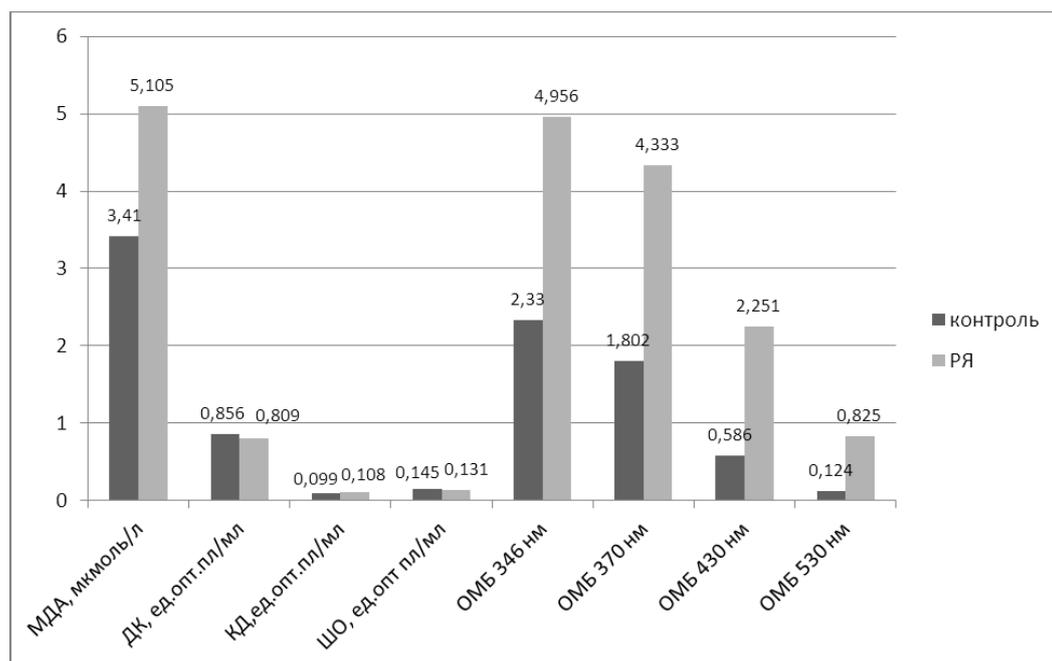


Рис. 1. Параметры компонентов системы ПОЛ и продуктов ОМБ в плазме крови крыс с АОЯ

Таблица 1

**Параметры компонентов системы ПОЛ-АОЗ и продуктов ОМБ в плазме крови крыс с АОЯ при ПХТ на фоне моноведения химиопрепаратов и введения по схеме САР**

Группа		МДА, мкмоль/л	ДК, ед. опт. пЛ/мл	КД, ед. опт. пЛ/мл	ШО, ед. опт. пЛ/мл	ГТ, мкмоль/мин/л	Капаза, моль/мин/л	ОМБ			
								346 нм	370 нм	430 нм	530 нм
ДОК	3-й день, n=12	4,698± 1,670	0,790± 0,060	0,110± 0,015	0,008± 0,001	0,036± 0,004	0,055± 0,002`	3,442± 0,376`	3,083± 0,355`	1,750± 0,211`	0,770± 0,110
	8-й день, n=12	4,648± 0,349	0,750± 0,045	0,102± 0,019	0,009± 0,001	0,127± 0,029`	0,056± 0,006`	3,640± 0,215`	3,214± 0,273`	1,935± 0,212`	0,899± 0,110
ЦФ	3-й день, n=12	4,571± 1,284	0,801± 0,115	0,143± 0,022	0,006± 0,001	0,050± 0,012	0,082± 0,016`	3,789± 0,354`	3,246± 0,325`	1,834± 0,237`	0,605± 0,190
	8-й день, n=12	4,668± 1,390	0,600± 0,243	0,127± 0,012	0,027± 0,006`	0,051± 0,001	0,063± 0,003`	3,347± 0,176`	3,424± 0,498`	2,118± 0,329	0,721± 0,189
ЦП	3-й день, n=12	5,485± 1,174	0,425± 0,030`	0,108± 0,009	0,024± 0,003`	0,034± 0,004	0,074± 0,005`	4,218± 0,836	4,063± 0,539	2,409± 0,371	1,210± 0,320
	8-й день, n=12	5,183± 1,558	0,406± 0,038`	0,108± 0,019	0,025± 0,002`	0,030± 0,008	0,092± 0,004	3,277± 0,204`	3,904± 0,762	1,887± 0,146	1,108± 0,268
САР	3-й день, n=12	5,883± 0,975	0,503± 0,159`	0,161± 0,037	0,052± 0,003`	0,033± 0,009	0,209± 0,007`	0,622± 0,093`	0,704± 0,097`	0,403± 0,052`	0,187± 0,021`
	8-й день, n=12	8,003± 1,219	0,651± 0,018`	0,118± 0,003	0,010± 0,002	0,060± 0,009	0,085± 0,007`	0,874± 0,176`	0,742± 0,235`	0,420± 0,114`	0,207± 0,075`

Примечание. ` – значимые различия с показателями до введения ( $p \leq 0,05$ ).

Установлено, что усиление окислительной модификации белков имеет место при различных патологических состояниях, в т.ч. при развитии неоплазмы [19, 20]. Считается, что повышение уровня карбонильных групп белков является перспективным маркером интенсивности свободнорадикальных процессов [1]. При этом повышение уровня ОМБ может быть результатом не только посттрансляционной окислительной модификации, но и повышения уровня их протеолитической деструкции. В результате проведенных нами исследований установлено снижение уровня альдегидных ( $\lambda=346$  нм) и кетонных ( $\lambda=370$  нм) групп нейтрального характе-

ра на обоих сроках при моноведении химиопрепаратов. При введении по схеме САР (табл. 1) значимо снижаются все четыре показателя ОМБ по сравнению с параметрами до введения. Снижение происходит до уровня и даже ниже уровня ОМБ у интактных животных. Полученные результаты позволяют предполагать нивелирование карбонильного стресса на фоне химиотерапии по схеме САР.

Параметры редокс-зависимых процессов в плазме крови при экспериментальном РЯ на фоне АГХТ при моноведении и введении препаратов по схеме САР представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Параметры компонентов системы ПОЛ-АОЗ и продуктов ОМБ в плазме крови крыс с АОЯ при АГХТ на фоне моноведения химиопрепаратов и введения по схеме САР**

Группа		МДА, мкмоль/л	ДК, ед. опт. пл./мл	КД, ед. опт. пл./мл	ШО, ед. опт. пл./мл	ГТ, мкмоль/мл/л	Каталаза, моль/мл/л	ОМБ			
								346 нм	370 нм	430 нм	530 нм
ДОК	3-й день, n=12	12,56± 4,31 <sup>x*</sup>	1,011± 0,015 <sup>x*</sup>	0,119± 0,002	0,003± 0,001 <sup>x</sup>	0,021± 0,009 <sup>*</sup>	0,303± 0,146 <sup>x*</sup>	3,325± 0,549	2,929± 0,497	1,835± 0,306	0,898± 0,222
	8-й день, n=12	10,670± 3,715 <sup>x*</sup>	1,049± 0,030 <sup>x*</sup>	0,165± 0,017 <sup>x*</sup>	0,049± 0,011 <sup>x*</sup>	0,008± 0,001 <sup>x*</sup>	0,300± 0,081 <sup>x</sup>	3,608± 0,684	3,313± 0,463	1,860± 0,267	0,892± 0,157
ЦП	3-й день, n=12	11,660± 2,498	1,016± 0,026 <sup>x*</sup>	0,091± 0,009	0,025± 0,001 <sup>x*</sup>	0,013± 0,003 <sup>*</sup>	0,274± 0,028	3,000± 0,974 <sup>*</sup>	1,660± 0,348 <sup>x*</sup>	1,593± 0,321 <sup>*</sup>	0,664± 0,028 <sup>*</sup>
	8-й день, n=12	11,790± 3,559	0,972± 0,014 <sup>x*</sup>	0,091± 0,033	0,029± 0,001	0,012± 0,001 <sup>x*</sup>	0,384± 0,059 <sup>x*</sup>	3,971± 0,439 <sup>*</sup>	2,760± 0,137 <sup>*</sup>	1,370± 0,304 <sup>x</sup>	0,796± 0,250 <sup>*</sup>
ЦФ	3-й день, n=12	9,686± 2,332 <sup>x*</sup>	1,036± 0,029 <sup>x*</sup>	0,110± 0,019	0,003± 0,001 <sup>x*</sup>	0,029± 0,009	0,131± 0,056	2,539± 0,200 <sup>x*</sup>	2,113± 0,334 <sup>x</sup>	1,343± 0,088	0,851± 0,115
	8-й день, n=12	7,38± 4,37	0,993± 0,073 <sup>x</sup>	0,056± 0,004	0,028± 0,001	0,014± 0,004 <sup>x</sup>	0,318± 0,022	3,672± 0,466	3,850± 0,654 <sup>x</sup>	12,652± 0,320	0,783± 0,191
САР	3-й день, n=12	13,304± 4,267 <sup>x*</sup>	1,048± 0,026 <sup>x*</sup>	0,043± 0,005 <sup>*</sup>	0,028± 0,007 <sup>x*</sup>	0,009± 0,001 <sup>x*</sup>	0,371± 0,088	3,254± 0,460	2,774± 0,433	1,826± 0,260	1,031± 0,165
	8-й день, n=12	13,910± 10,231	1,008± 0,035 <sup>x*</sup>	0,024± 0,004 <sup>x*</sup>	0,034± 0,005 <sup>x*</sup>	0,015± 0,007 <sup>*</sup>	0,491± 0,093	4,160± 0,093	3,180± 0,568	1,881± 0,460	0,904± 0,247

**Примечание.** <sup>x</sup> – значимо по сравнению с показателями без введения цитостатиков ( $p \leq 0,05$ ); \* – значимо по сравнению с обычным введением ( $p \leq 0,05$ ).

Согласно данным литературы [18], сравнение противоопухолевой эффективности различных методов экспериментальной тера-

пии показало, что в отличие от внутривенной химиотерапии введение циклофосфана методом АГХТ приводит к более выраженному

угнетению роста опухолей. Авторы полагают, что при экстракорпоральной инкубации химиопрепарата происходит иммобилизация его на молекулах альбумина и образование несущих цитостатик фрагментов белка с прооксидантными свойствами. В то же время фрагментация альбумина после инкубации его с доксорубицином приводила к образованию среднемолекулярных продуктов, несущих химиопрепараты и обладающих, напротив, прооксидантными свойствами. Известна способность доксорубицина активировать липоперокисление. Возможно, поэтому фрагменты альбумина, связанные с цитостатиком, также активируют свободнорадикальные реакции [18].

В результате проведенных исследований нами установлено значимое и выраженное увеличение на фоне АГХТ таких параметров ПОЛ, как МДА, ДК и ШО, как по сравнению с показателями до введения химиопрепаратов, так и по сравнению с параметрами при внутривенном введении. При этом уровень КД был снижен при АГХТ по схеме САР (табл. 2). Активность компонентов ферментативного звена АОЗ изменялась разнонаправленно: активность ГТ была снижена по сравнению с показателями до АГХТ; активность каталазы повышалась на фоне моноведения ДОК и ЦП и значимо не изменялась при моноведении ЦФ и АГХТ по схеме САР.

Таким образом, полученные результаты позволяют предполагать по меньшей мере сохранение состояния оксидативного стресса в

плазме крови организма-опухоленосителя при АОЯ на фоне АГХТ по схеме САР. Анализ полученных данных по ОМБ показал отсутствие достоверных различий с показателями до введения химиопрепаратов и на фоне АГХТ ДОК, и по схеме САР. Использование АГХТ при моноведении ЦП приводило к значимому снижению всех показателей ОМБ по сравнению с внутривенным введением. АГХТ с использованием ЦФ приводила к снижению уровня альдегидных ( $\lambda=346$  нм) и кетонных ( $\lambda=370$  нм) групп нейтрального характера по сравнению с показателями до введения.

**Заключение.** Сравнительный анализ позволяет предполагать активацию ПОЛ при истощении ферментативного звена АОЗ и сохранении карбонильного стресса в плазме крови животных с экспериментальным РЯ как при внутривенном введении, так и при использовании метода АГХТ. При этом на фоне АГХТ явления оксидативного стресса более выражены. ОМБ при ПХТ по схеме САР нивелируется до уровня интактных животных; на фоне АГХТ снижается по сравнению с уровнем до введения химиопрепаратов, не достигая, однако, величин интактных животных.

Подобная динамика процессов свободнорадикального окисления в плазме крови организма-опухоленосителя характеризует биологический портрет опухоли и определяет возможность использования антиоксидантов как при внутривенной ПХТ, так и при АГХТ по схеме САР.

## Литература

1. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические процессы. СПб.: Мед. Пресса; 2006. 397.
2. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. Trends Biochem. Sci. 2003; 8 (9): 509–514.
3. Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. Free Radic. Biol. Med. 2004; 36 (6): 718–744.
4. Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK). Cancer Res. 2004; 64 (6): 1902–1905.
5. Шалашина Е.В., Горошинская И.А., Неродо Г.А. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2008; 2 (26): 50–54.

6. *De Angelis R., Sant M., Coleman M.P.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-S-a population-based study. *J. Oncol.* 2013; 2045 (13): 1–12.
7. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.*, ред. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М.; 2014. 290.
8. *Покатаев И.А., Стенина М.Б., Чутия Л.В., Жордания К.И., Тюляндин С.А.* Ретроспективный анализ эффективности химиотерапии при платинорезистентном и платинорефрактерном раке яичников. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009; 20 (2): 34–39.
9. *Mehta D.A., Hay J.W.* Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132 (3): 677–683.
10. *Markman M., Bookman M.A.* Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist.* 2000; 5 (1): 26–35.
11. *Ozols R.F., Khayat D., Hortobagye G.N.*, eds. Ovarian cancer: Current Status and Future Directions. In: *Progress in Anti-Cancer Chemotherapy.* France: Springer-Verlage France; 2000. 135–144.
12. *Adam H., Hug S., Bosshard G.* Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat. Care.* 2014; 13: 26.
13. *Черенков В.Г., Петров А.Б., Шпенкова А.А., Васильева Т.М.* Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III–IV стадии. *Вопросы онкологии.* 2012; 58 (1): 110–114.
14. *Engelholm S., Hovarth G.* Reverse schedule oral to potecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced ovarian cancer: A phase I dose randing study. *Ann. Oncol.* 2000; 2 (4): 81.
15. *Bolis G., Scarfone G., Sciatta C.* Phase II study of topotecan, carboplatin and paclitaxel as front line treatment in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer (АЕОС). *Proc. ASCO.* 2000: 1543.
16. *Корман Д.Б.* Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина; 2006. 503.
17. *Сидоренко Ю.С.* Экстракорпоральное инкубирование цитостатиков в естественных средах организма: новые методы эффективной и щадящей химиотерапии рака. *Сибирский онкологический журнал.* 2004; 2–3: 35–39.
18. *Сидоренко Ю.С., Максимов Г.К., Шихлярова А.И.* Опыт фундаментальных и прикладных исследований влияния биологических сред организма и физических факторов на рост злокачественных опухолей. *Вестник южного научного центра.* 2013; 9: 90–106.
19. *Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P.* Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2015; 15 (9): 1141–1147.
20. *Kondo S., Toyokuni S., Iwasa Y.* Persistent oxidative stress in human colorectal carcinoma, but not in adenoma. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27 (3–4): 401–410.

**EFFECTS OF POLYCHEMOTHERAPY AND AUTOHEMOCHEMOTHERAPY  
(COMBINED CYTOSTATIC DRUG THERAPY  
ACCORDING TO CAP REGIMEN)  
ON FREE RADICAL OXIDATION IN BLOOD PLASMA  
OF RATS WITH EXPERIMENTAL OVARIAN CANCER**

**I.I. Antoneeva<sup>1</sup>, E.Yu. Nasyrova<sup>1</sup>, P.D. Shabanov<sup>2</sup>, T.P. Gening<sup>1</sup>,  
D.R. Dolgova<sup>1</sup>, T.V. Abakumova<sup>1</sup>, S.O. Gening<sup>1</sup>**

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

<sup>2</sup>*S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

e-mail: Naum-53@yandex.ru

*Treatment of ovarian cancer with cytostatic drugs is usually discontinued due to profound side effects. Autochemotherapy reduces the toxic heart, lungs and liver damage, as well as invasive and proliferative neoplasm potential. The effect of autochemotherapy on free radicals in the blood plasma of the tumor-bearing organism is controversial.*

*The main objective is to evaluate the effect of polychemotherapy and autochemotherapy (cytostatic drug therapy according to the CAP regimen) on free radical oxidation processes in blood plasma of rats with experimental ovarian cancer.*

*Materials and Methods.* White rats with ascites ovarian tumor (the logarithmic stage of tumor development) were treated intravenously or underwent autochemotherapy with cytostatic drugs according to the CAP regimen. Lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in blood plasma were evaluated on the 3<sup>rd</sup> and 8<sup>th</sup> day after drug administration.

*Results.* It has been established that the activation of lipid peroxidation during enzymatic depletion of the antioxidant system and carbonyl stress can be observed in the blood plasma of rats with ascites ovarian tumor both under intravenous administration and autochemotherapy with cytostatic drugs according to the CAP regimen.

Thus, such dynamics of free radical oxidation processes in the blood plasma of the tumor-bearing organism characterizes the tumor biological portrait and determines the possibility of using antioxidants in both intravenous chemotherapy and autochemotherapy according to the CAP regimen.

**Keywords:** ascites ovarian tumor, chemotherapy, redox-dependent processes, autochemotherapy.

## References

1. Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie). Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie protsessy* [Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical processes]. St. Petersburg: Med. Pressa; 2006. 397 (in Russian).
2. Chiarugi P., Cirri P. Redox regulation of protein tyrosine phosphatases during receptor tyrosine kinase signal transduction. *Trends Biochem. Sci.* 2003; 8 (9): 509–514.
3. Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumors. *Free Radic. Biol. Med.* 2004; 36 (6): 718–744.
4. Zhang Y., Chen F. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) and c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK). *Cancer Res.* 2004; 64 (6): 1902–1905.
5. Shalashnaya E.V., Goroshinskaya I.A., Nerodo G.A. Issledovanie vliyaniya khimioterapov na uroven' endogennoy intoksikatsii, intensivnost' svobodnoradikal'nogo okisleniya i membrannyi apparat kletok krovi bol'nykh s retsidivami raka sheyki matki v opytakh in vitro [Effects of chemotherapy on the level of endogenous intoxication, intensity of free radical oxidation and membrane apparatus of blood cells in patients with cervical cancer recurrence in vitro]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2008; 2 (26): 50–54 (in Russian).
6. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-S-a population-based study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (13): 1–12.
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2014. 290 (in Russian).
8. Pokataev I.A., Stenina M.B., Chitiya L.V., Zhordania K.I., Tyulyandin S.A. Retrospektivnyy analiz effektivnosti khimioterapii pri platinorezistentnom i platinorefrakternom raka yaichnikov [Retrospective analysis of chemotherapy efficacy for platinum-resistant and platinum-refractory ovarian cancer]. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2009; 20 (2): 34–39 (in Russian).
9. Mehta D.A., Hay J.W. Cost-effectiveness of adding bevacizumab to first line therapy for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014; 132 (3): 677–683.
10. Markman M., Bookman M.A. Second-line treatment of ovarian cancer. *Oncologist.* 2000; 5 (1): 26–35.
11. Ozols R.F., Khayat D., Hortobagye G.N., eds. *Ovarian cancer: Current Status and Future Directions.* In: *Progress in Anti-Cancer Chemotherapy.* France: Springer-Verlag France; 2000. 135–144.
12. Adam H., Hug S., Bosshard G. Chemotherapy near the end of life: a retrospective single-centre analysis of patients' charts. *BMC Palliat. Care.* 2014; 13: 26.
13. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Shpenkova A.A., Vasil'eva T.M. Primenenie reamberina dlya snizheniya opukholevoy intoksikatsii pri tsitoreduktivnoy polikhimioterapii raka yaichnikov III–IV stadii [Reamberin treatment as means of tumor intoxication reduction in cytoreductive polychemotherapy of ovarian cancer (III–IV stage)]. *Voprosy onkologii.* 2012; 58 (1): 110–114 (in Russian).
14. Engelholm S., Hovarth G. Reverse schedule oral tootecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced ovarian cancer: A phase I dose randing study. *Ann. Oncol.* 2000; 2 (4): 81.
15. Bolis G., Scarfone G., Sciatta C. *Phase II study of topotecan, carboplatin and paclitaxel as front line treatment in suboptimal advanced epithelial ovarian cancer (AEOC).* *Proc. ASCO.* 2000: 1543.

16. Korman D.B. *Osnovy protivopukholevoy khimioterapii* [Basics of antitumor chemotherapy]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. 503 (in Russian).
17. Sidorenko Yu.S. Ekstrakorporal'noe inkubirovanie tsitostatikov v estestvennykh sredakh organizma: novye metody effektivnoy i shchadyashchey khimioterapii raka [Extracorporeal incubation of cytostatic drugs into microorganism's natural environment: new methods of effective and gentle cancer chemotherapy]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2004; 2–3: 35–39 (in Russian).
18. Sidorenko Yu.S., Maksimov G.K., Shikhlyarova A.I. Opyt fundamental'nykh i prikladnykh issledovaniy vliyaniya biologicheskikh sred organizma i fizicheskikh faktorov na rost zlokachestvennykh opukholey [Influence of the biological environment of the organism and physical factors on the growth of malignant tumors: fundamental and applied research]. *Vestnik yuzhnogo nauchnogo tsentra*. 2013; 9: 90–106 (in Russian).
19. Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P. Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2015; 15 (9): 1141–1147.
20. Kondo S., Toyokuni S., Iwasa Y. Persistent oxidative stress in human colorectal carcinoma, but not in adenoma. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27 (3–4): 401–410.

УДК 611.63+59.084:615.37  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11368

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕННЫХ ПУЗЫРЬКОВ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ЦИКЛОФОСФАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

С.А. Кашенко, А.А. Захаров

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», г. Луганск,  
Украина

e-mail: masterhist@mail.ru

*По данным ВОЗ, около 25 % летальных случаев среди детей до 5 лет обусловлено неблагоприятными экологическими факторами. Риски, связанные с окружающей средой, такие как загрязнение воздуха внутри и вне помещений, вторичный табачный дым, вода, не соответствующая гигиеническим нормам, ежегодно уносят жизни 1,7 млн детей в возрасте до 5 лет. Взаимосвязь строения и функций иммунных органов с основными регуляторными системами организма приводит к тому, что иммуноактивные состояния занимают одну из ведущих позиций среди причин заболеваемости и смертности, особенно в детском возрасте. Мужская половая система является особо чувствительной к нарушениям иммунного статуса в связи с обилием активно делящихся клеток и присутствием им высоким уровнем метаболических процессов. Семенные пузырьки являются одними из важнейших мужских добавочных органов, которые формируют около 60 % семенной жидкости.*

*Целью исследования явилось изучение изменений морфометрических параметров семенных пузырьков белых крыс неполовозрелого возраста в условиях иммуносупрессии.*

*Материалы и методы. Исследование проведено на 60 неполовозрелых белых крысах-самцах. Иммуносупрессивное состояние моделировали путем введения циклофосфамида внутримышечно в дозировке 1,5 мг/кг массы тела в течение 10 дней. Животных выводили из эксперимента через 1, 7, 15, 30 и 60 сут после прекращения введения препарата под эфирным наркозом. Определяли абсолютную массу органа, рассчитывали его относительную массу, измеряли длину, ширину и толщину, вычисляли объем органа. В семенных пузырьках изучали высоту эпителиоцитов, больший и меньший диаметры ядер клеток эпителия и их объем.*

*Результаты. Наиболее выраженные изменения морфометрических параметров установлены на ранних сроках наблюдения (1, 7 и 15-е сут), что может объясняться особой подверженностью семенных пузырьков иммуносупрессивному воздействию в результате возрастной структурно-функциональной незрелости и несовершенством регуляторных процессов на органном и системном уровнях.*

*Ключевые слова:* семенные пузырьки, крысы, иммуносупрессия, циклофосфамид.

**Введение.** По данным ВОЗ, около 25 % летальных случаев среди детей до 5 лет обусловлено неблагоприятными экологическими факторами. Риски, связанные с окружающей средой, такие как загрязнение воздуха внутри и вне помещений, вторичный табачный дым, вода, не соответствующая гигиеническим нормам, ежегодно уносят жизни 1,7 млн детей в возрасте до 5 лет [1]. Доказано, что неблагоприятные факторы среды вызывают изменения состояния иммунной системы [2]. Взаимосвязь строения и функций иммунных

органов с основными регуляторными системами организма приводит к тому, что иммуноактивные состояния занимают одну из ведущих позиций среди причин заболеваемости и смертности, особенно в детском возрасте. Мужская половая система является особо чувствительной к нарушениям иммунного статуса в связи с обилием активно делящихся клеток и присутствием им высоким уровнем метаболических процессов.

Семенные пузырьки являются одними из важнейших мужских добавочных органов,

которые формируют около 60 % семенной жидкости. Их секрет богат фруктозой, белками, простагландинами, сложными углеводами и ферментами. Они также обеспечивают питательными веществами сперматозоиды и оптимизируют условия для их транспорта, подвижности и жизнеспособности [3].

В течение многолетнего изучения семенных пузырьков установлены определенные факты о строении, функции и патологических изменениях этих органов. Однако в последнее время исследовательский интерес к ним значительно увеличился. Это связано, с одной стороны, с более полным определением морфофункционального значения семенных пузырьков для мужской половой системы. С другой стороны, на фоне относительно редких сообщений о патологических изменениях органов в клинической практике, в доступной литературе практически отсутствуют данные о морфометрических изменениях семенных пузырьков, тем более в условиях иммуносупрессии. Применение иммуносупрессивной химиотерапии вызывает значительные преобразования мужской половой системы, и, в частности, алкилирующие агенты являются наиболее распространенным фактором, вызывающим бесплодие. Наряду с этим сведения о морфологических показателях органов в детском возрасте полностью отсутствуют в научных источниках.

**Цель исследования.** Изучение изменений морфометрических параметров семенных пузырьков белых крыс неполовозрелого возраста в условиях иммуносупрессии.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 60 неполовозрелых белых беспородных крысах-самцах, полученных из вивария лабораторных животных ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». При работе с животными руководствовались статьей 245 УК РФ «Жестокое обращение с животными», положениями брифинга Европейского научного общества «Использование животных в исследованиях», а также рекомендациями руководства ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments), подготовленного National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals In Research [4].

Иммуносупрессивное состояние моделировали путем введения циклофосфамида внутримышечно в дозировке 1,5 мг/кг массы тела в течение 10 дней [2, 5]. Контролем служили крысы, которым вводили эквивалентные объемы 0,9 % раствора натрия хлорида по той же схеме. Животных выводили из эксперимента через 1, 7, 15, 30 и 60 сут после прекращения введения препарата под эфирным наркозом [6]. Семенные пузырьки взвешивали на торсионных весах WT-1000, рассчитывали относительную массу органа, определяли линейные размеры с помощью штангенциркуля ШЦ-I: длину, ширину и толщину. По формуле объема эллипсоида рассчитывали объем органа:

$$V = \frac{\pi ABC}{6},$$

где А – длина, В – ширина и С – толщина семенных пузырьков [7].

В связи с тем что результаты морфометрии правого и левого семенных пузырьков достоверно не отличались в контрольных и экспериментальных группах животных, в статье будут приведены результаты исследования правого органа.

После фиксации семенные пузырьки подвергали стандартной гистологической проводке, полученные срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и фотографировали с помощью автоматизированного морфометрического комплекса, включавшего микроскоп Olympus CX-41 и цифровой фотоаппарат Olympus SP 500UZ. Морфометрические исследования объектов проводили путем загрузки полученных цифровых изображений в компьютерную программу АСКОН «Компас-3D12.0». В семенных пузырьках изучали высоту клеток эпителия, больший и меньший диаметры, объем ядер эпителиоцитов. Объем ядра рассчитывали по формуле объема вытянутого эллипсоида вращения:

$$V = \frac{\pi AB^2}{6},$$

где V – объем ядра, А – больший диаметр, В – меньший диаметр [8].

Полученные данные обрабатывали с использованием лицензионной программы StatSoft Statistica v6.0. Достоверность различий между показателями экспериментальных

и контрольных групп определяли с помощью критерия Стьюдента–Фишера ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Семенные пузырьки неполовозрелых животных представляют собой небольшие вытянутые, уплощенные в переднезаднем направлении, мешковидные образования, располагающиеся над предстательной железой. Их наружная поверхность гладкая. Железа покрыта соединительнотканной капсулой. Нормальная внутренняя поверхность семенных пузырьков представляет собой неразвитую систему железистой архитектуры, выстланную плоским

или кубическим эпителием, которая формирует немногочисленные складки слизистой оболочки. В двухрядном эпителии между эпителиоцитами наблюдается небольшое количество округлых базальных клеток.

Органометрические параметры семенных пузырьков неполовозрелых животных контрольной группы претерпевали закономерные изменения: абсолютная и относительная массы, линейные и объемные показатели органа увеличивались соответственно возрасту крыс (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика органометрических параметров семенных пузырьков неполовозрелых крыс контрольной группы**

Параметр	Сроки наблюдения, сут				
	1-е	7-е	15-е	30-е	60-е
Абсолютная масса, мг	42,34±1,64	48,85±1,15	57,00±2,10	58,26±1,35	83,27±2,87
Относительная масса, мг/г	0,29±0,01	0,37±0,01	0,35±0,01	0,39±0,01	0,53±0,02
Длина, мм	5,75±0,12	6,26±0,14	6,87±0,12	8,94±0,25	12,20±0,54
Ширина, мм	2,50±0,09	2,80±0,03	3,15±0,15	3,75±0,21	5,08±0,21
Толщина, мм	1,85±0,09	2,16±0,09	2,18±0,10	2,60±0,16	2,60±0,15
Объем, мм <sup>3</sup>	13,92±0,21	19,82±0,19	24,70±0,31	45,63±1,31	102,86±4,23

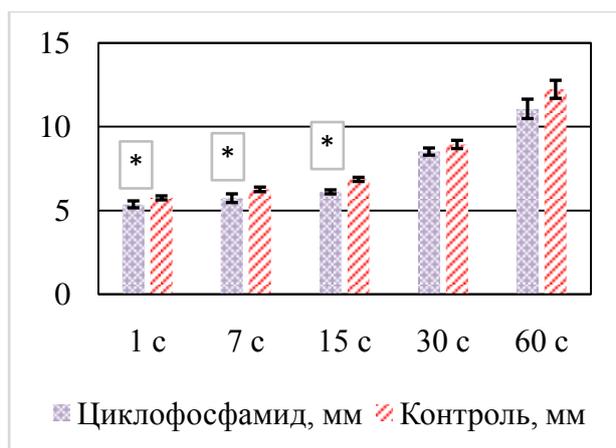
После применения циклофосфида общий план строения семенных пузырьков не изменился, однако были установлены отклонения морфометрических параметров органа. Так, достоверная динамика органометрических показателей была выявлена на ранних сроках наблюдения: абсолютная масса уменьшалась на 11,82, 12,32 и 17,84 % соответственно 1, 7 и 15-м сут после окончания введения препарата. Значения относительной массы претерпевали сходные изменения: уменьшение показателей составило 13,05, 13,61 и 13,96 % соответственно срокам наблюдения.

Линейные и объемные параметры семенных пузырьков после иммуносупрессии изменялись аналогично весовым параметрам. Достоверные отклонения были установлены на ранних сроках эксперимента (рис. 1–4).

Морфометрические параметры клеток эпителия семенных пузырьков неполовозрелых крыс контрольных групп претерпевали закономерную возрастную динамику (табл. 2).

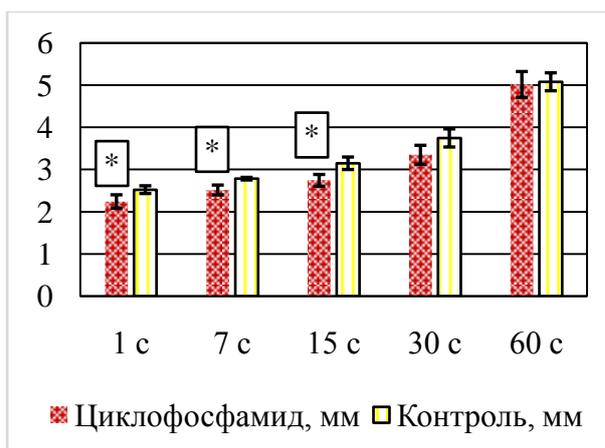
После применения циклофосфида морфометрические показатели эпителия семенных пузырьков достоверно отличались от контрольных значений. Так, высота клеток уменьшалась на 10,24, 14,86 и 16,32 % соответственно 1, 7 и 15-м сут наблюдения (рис. 5).

Размеры ядер эпителиоцитов также претерпевали достоверные изменения по сравнению с данными контрольной группы животных. Так, больший диаметр ядра после применения иммуносупрессора достоверно уменьшался на 6,68, 7,67 и 9,44 %, меньший диаметр – на 7,74, 8,69 и 10,11 % на 1, 7 и 15-е сут наблюдения соответственно (рис. 6).

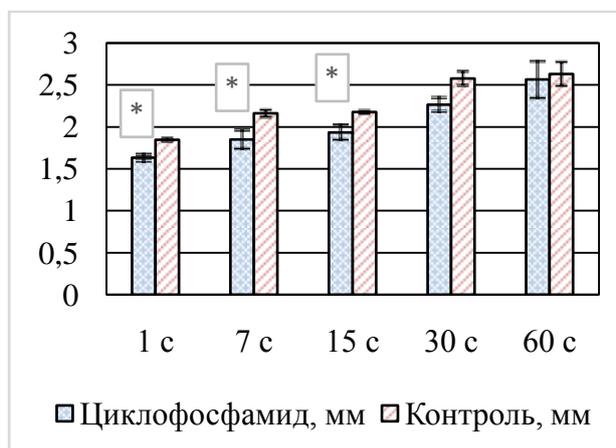


**Рис. 1.** Изменения длины семенных пузырьков после применения циклофосфамида и в контроле. Здесь и далее:

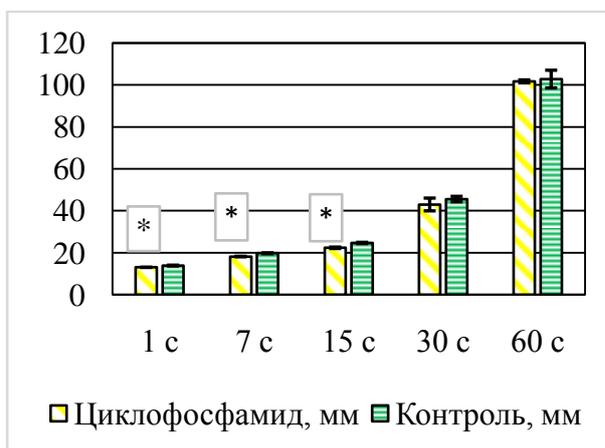
\* – достоверное отличие от контрольных данных



**Рис. 2.** Изменения ширины семенных пузырьков после применения циклофосфамида и в контроле



**Рис. 3.** Изменения толщины семенных пузырьков после применения циклофосфамида и в контроле

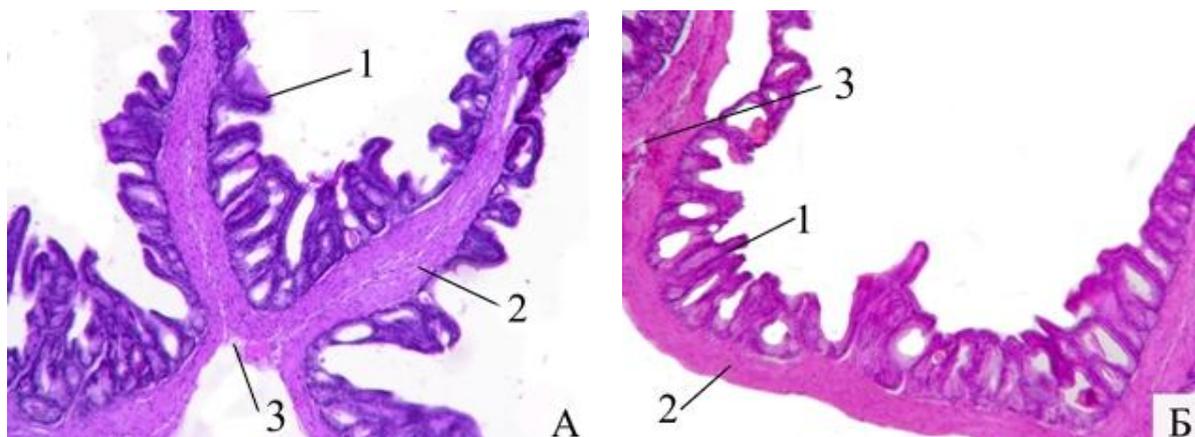


**Рис. 4.** Изменения объема семенных пузырьков после применения циклофосфамида и в контроле

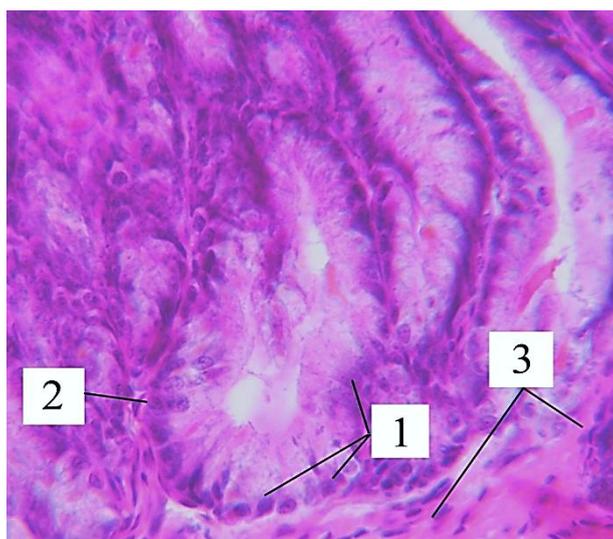
Таблица 2

**Динамика микроморфометрических параметров эпителиоцитов семенных пузырьков неполовозрелых крыс контрольной группы**

Параметр	Сроки наблюдения, сут				
	1-е	7-е	15-е	30-е	60-е
Высота эпителия, мкм	8,82±0,40	9,20±0,61	9,50±0,69	9,80±1,65	10,10±1,64
Больший диаметр ядра, мкм	4,20±0,07	4,35±0,05	4,61±0,04	4,80±0,12	4,98±0,13
Меньший диаметр ядра, мкм	2,65±0,05	2,84±0,06	2,95±0,05	3,00±0,04	3,15±0,04
Объем ядра, мкм <sup>3</sup>	15,44±0,19	18,37±0,24	21,01±0,27	22,62±0,30	25,87±0,29



**Рис. 5.** Семенные пузырьки животных неполовозрелого возраста:  
 А – через 7 сут после применения 0,9 % раствора NaCl;  
 Б – через 7 сут после применения циклофосфамида;  
 1 – слизистая оболочка, 2 – мышечная оболочка, 3 – адвентициальная оболочка.  
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: приближение: Zoom 18,5.  
 Объектив: PlanCN 10<sup>x</sup>/0.25 ∞/-/FN22



**Рис. 6.** Семенные пузырьки животных неполовозрелого возраста  
 через 7 сут после применения циклофосфамида:  
 1 – ядра эпителиоцитов, 2 – базальная клетка, 3 – мышечная оболочка.  
 Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение: Zoom 18,5. Объектив: PlanCN40<sup>x</sup>/0.65∞/0.17/FN22

Величина объема ядер эпителиальных клеток, косвенно свидетельствующая об их функциональной активности, также достоверно изменялась под влиянием иммуносупрессора. Снижение показателей отмечалось на ранних сроках наблюдения на 20,55, 22,79 и 26,75 % (1, 7, 15-е сут). Через 30 и 60 дней после завершения введения препарата статистически значимых отличий между данными

экспериментальной и контрольной групп по всем морфометрическим показателям ядер установлено не было, что может свидетельствовать о восстановлении структурно-функциональных параметров эпителия на поздних сроках эксперимента.

Полученные морфометрические данные могут указывать на снижение пролиферативной активности клеток эпителия семенных

пузырьков, что свидетельствует об угнетающем действии иммуносупрессивных доз циклофосамида на ранних сроках наблюдения. Динамика изменений линейных и объемных показателей изучаемого органа может быть вызвана «мягкой» схемой иммуносупрессии, в результате применения которой регенераторные процессы в эпителии на 30-е и 60-е сут эксперимента приводят к приближению исследуемых параметров к величине контрольных данных. Эти факты подтверждаются результатами исследования О.М. Кравчука, обнаружившего сходную ответную реакцию семенных пузырьков после гипертермии различной интенсивности [9], а также данными И.С. Волошиной, установившей уменьшение органомерических показателей органа после интоксикации парами толуола [10]. Также было выявлено, что после применения циклофосамида активизируются процессы аутофагоцитоза эпителии семенных пузырьков, что подтверждает полученные данные о возможном угнетении пролиферативной активности эпителиоцитов и, как следствие, его регенераторных возможностей [11].

С другой стороны, С.Х. Аль-Шукри и соавт. указывают на противоположные изменения морфометрических параметров семенных пузырьков при воспалительных процессах [12]. Разнонаправленная динамика показателей может объясняться угнетением функций иммунокомпетентных клеток после применения циклофосамида в рамках системной

иммуносупрессии, что вызывает торможение отечно-инфильтративных процессов в эпителии органа и, как следствие, уменьшение его линейно-весовых параметров.

#### **Выводы:**

1. Семенные пузырьки неполовозрелых животных после системной иммуносупрессии претерпевают ряд морфологических изменений, что указывает на активную реакцию органа на экзогенные воздействия.

2. Наиболее выраженные изменения органомерических параметров установлены на ранних сроках наблюдения (1, 7 и 15-е сут), что может объясняться особой подверженностью семенных пузырьков иммуносупрессивному воздействию в результате возрастной структурно-функциональной незрелости и несовершенством регуляторных процессов на органном и системном уровнях.

3. Изменения микроморфометрических показателей дополняют и подтверждают данные макроскопического исследования. Снижение высоты эпителиоцитов, а также линейных и объемных показателей их ядер может свидетельствовать о снижении функциональной активности клеток и, как следствие, замедлении регенераторных процессов в эпителии семенных пузырьков на ранних сроках эксперимента.

4. Полученные результаты побуждают к исследованию морфоструктуры органа после иммуносупрессии и иммуностимуляции в возрастном аспекте.

#### **Литература**

1. World Health Organization. Inheriting a Sustainable World: Atlas on Children's Health and the Environment. 2017. 139.
2. Ковешников В.Г., Фролов В.М., Кащенко С.А. Ультраструктура тимуса в условиях иммуностимуляции и иммуносупрессии. Украинский медицинский альманах. 2005; 3 (2): 36–40.
3. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Функциональная анатомия половых органов человека. Элиста; 2014. 88.
4. Vanda E. Use of Animals in Research. European Science Foundation Policy Briefing. 2000; 9: 1–6.
5. Лебединская Е.А., Лебединская О.В., Годовалов А.П., Ахматова Н.К., Мелехин С.В. Морфологические характеристики индуцированной иммуносупрессии. Новые задачи современной медицины: материалы Междунар. науч. конф. Пермь: Меркурий; 2012: 63–67.
6. Кащенко С.А., Бобрышева И.В. Особенности гистологического строения белой пульпы селезенки крыс в разные периоды постнатального онтогенеза в условиях экспериментальной иммуносупрессии. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014; 1: 51–54.
7. Кравчук А.Н. Макроструктура семенных пузырьков половозрелых крыс. Украинский морфологический альманах. 2011; 9 (3): 114.

8. Киселев В.В., Федченко С.Н. Возрастные особенности биометрических характеристик надпочечников белых крыс под действием ксеногенной спинномозговой жидкости. Украинський морфологічний альманах. 2012; 10 (4): 48–50.
9. Кравчук О.М. Зміни морфометричних показників сім'яних міхурців після впливу помірної гіпертермії в експерименті. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2012; 11 (4): 7–9.
10. Волошина І.С. Вплив тіотриазоліну на морфометричні показники передміхурової залози та сім'яних пухирців статевонезрілих щурів після інгаляційної дії на організм толуолу. Украинський морфологічний альманах. 2012; 10 (1): 122–124.
11. Sastry M.S., Kashmiri Z.N. Autophagocytosis of seminal vesicle epithelium with Cyclophosphamide. International Journal of Current Science. 2013; 3: 128–133.
12. Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Князькин И.В., Боровец С.Ю., Тюрин А.Г., Рыбалов М.А. Диагностическое значение секрета семенных пузырьков при хроническом простатите в эксперименте на мелких лабораторных животных. Урологические ведомости. 2013; III (2): 24–30.

## MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF IMMATURE ANIMALS' SEMINAL VESICLES AFTER CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED IMMUNOSUPPRESSION

S.A. Kashchenko, A.A. Zakharov

Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

e-mail: masterhist@mail.ru

According to WHO, about 25 % of deaths among children under 5 are determined by unfavorable environmental factors. Each year environmental risks, such as indoor and outdoor air pollution, passive smoking, and water that does not meet health criteria, kill 1.7 million children under the age of 5. The interrelation of the structure and functions of the immune organs with the basic bodily regulatory systems contribute to the fact that immunoactive states remain the main causes of morbidity and mortality, especially in children. The male reproductive system is particularly sensitive to immune status disorders due to the abundance of actively dividing cells and high inherent metabolic level. Seminal vesicles are one of the most important male supplementary organs, which form about 60 % of the seminal fluid.

The objective of the study was to examine changes in morphometric parameters of seminal vesicles of immature white rats under immunosuppression.

*Materials and Methods.* The study was conducted on 60 immature white male rats. The immunosuppressive state was simulated by administering cyclophosphamide intramuscularly (1.5 mg/kg body weight) for 10 days. The animals were withdrawn from the experiment in 1, 7, 15, 30 and 60 days after discontinuation of drug administration under ether anesthesia. The authors determined absolute organ mass, calculated its volume and relative mass, measured its length, width and thickness. In seminal vesicles the authors examined epithelial cell height, the larger and smaller diameters of epithelial cell nuclei and their volume.

*Results.* The most apparent changes in morphometric parameters were established at early observational stages (1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days). It can be explained by certain susceptibility of seminal vesicles to immunosuppressive effects as a result of age-related structural and functional immaturity and imperfection of regulatory processes at the organ and systemic levels.

**Keywords:** seminal vesicles, rats, immunosuppression, cyclophosphamide.

### References

1. World Health Organization. *Inheriting a Sustainable World: Atlas on Children's Health and the Environment*. 2017. 139.
2. Koveshnikov V.G., Frolov V.M., Kashchenko S.A. Ul'trastruktura timusa v usloviyakh immunostimulyatsii i immunosupressii [Thymus ultrastructure under immunostimulation and immunosuppression]. *Ukrains'kiy medichniy al'manakh*. 2005; 3 (2): 36–40 (in Russian).

3. Sapin M.R., Nikityuk D.B., Chava S.V. *Funktsional'naya anatomiya polovykh organov cheloveka* [Functional anatomy of human genital organs]. Elista; 2014. 88 (in Russian).
4. Banda E. Use of Animals in Research. *European Science Foundation Policy Briefing*. 2000; 9: 1–6.
5. Lebedinskaya E.A., Lebedinskaya O.V., Godovalov A.P., Akhmatova N.K., Melekhin S.V. Morfoloicheskie kharakteristiki indutsirovannoy immunosupressii [Morphological characteristics of induced immunosuppression]. *Novye zadachi sovremennoy meditsiny: materialy Mezhdunar. nauch. konf.* [New problems of modern medicine: Proceedings of the International scientific conference]. Perm': Merkurii; 2012: 63–67 (in Russian).
6. Kashchenko S.A., Bobrysheva I.V. Osobennosti gistologicheskogo stroeniya beloy pul'py selezenki krysa v raznye periody postnatal'nogo ontogeneza v usloviyakh eksperimental'noy immunosupressii [Peculiarities of white pulp histological structure in the spleen of rats at different periods of postnatal ontogenesis under experimental immunosuppression]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 1: 51–54 (in Russian).
7. Kravchuk A.N. Makrostruktura semennykh puzyr'kov polovozrelykh krysa [Macrostructure of seminal vesicles in mature rats.]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2011; 9 (3): 114 (in Russian).
8. Kiselev V.V., Fedchenko S.N. Vozrastnye osobennosti biometricheskikh kharakteristik nadpochechnikov belykh krysa pod deystviem ksenogennoy spinnomozgovoy zhidkosti [Age features of adrenal biometric characteristics of white rats following administration of xenogeneic cerebrospinal fluid.]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2012; 10 (4): 48–50 (in Russian).
9. Kravchuk O.M. Zmini morfometrichnikh pokaznikov sim'yanikh mikhurtsiv pislya vplivu pomirnoï gipertermii v eksperimenti. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2012; 11 (4): 7–9 (in Ukraine).
10. Voloshina I.S. Vpliv tiotriazolinu na morfometrichni pokazniki peredmikhurovoï zalozi ta sim'yanikh pukhirtsiv statevonezrilikh shchuriv pislya ingalyatsiynoi dii na organizm toluolu. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh*. 2012; 10 (1): 122–124 (in Ukraine)
11. Sastry M.S., Kashmiri Z.N. Autophagocytosis of seminal vesicle epithelium with Cyclophosphamide. *International Journal of Current Science*. 2013; 3: 128–133.
12. Al'-Shukri S.Kh., Gorbachev A.G., Knyaz'kin I.V., Borovets S.Yu., Tyurin A.G., Rybalov M.A. Diagnosticheskoe znachenie sekreta semennykh puzyr'kov pri khronicheskom prostatite v eksperimente na melkikh laboratornykh zhyvotnykh [Diagnostic value of seminal vesicle secretion in an experiment on small laboratory animals with chronic prostatitis]. *Urologicheskie vedomosti*. 2013; III (2): 24–30 (in Russian).

УДК 616.8-001:615.217.34  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11369

## ОЦЕНКА АНТИАМНЕСТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НООТРОПОВ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ В УСЛОВИЯХ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ

Т.Ф. Слободенюк

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Россия

e-mail: slobod08@mail.ru

*Цель.* Оценить особенности влияния ноотропных средств на когнитивные процессы у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой в условиях нормобарической гипоксической тренировки.

*Материалы и методы.* Исследования выполнены на белых лабораторных мышах массой 20–30 г. Контактную черепно-мозговую травму (ЧМТ) наносили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг внутривентрикулярно) путем свободного падения груза массой 1,5 г на голову животного с фиксированной высоты 1 м. Применяемая в работе модель экспериментальной ЧМТ соответствует сотрясению головного мозга. Нормобарическую гипоксическую тренировку осуществляли со 2-го по 12-й день посттравматического периода по 9 циклов подряд, используя гермокамеру объемом 250 мл. Один цикл состоял из дыхания нормобарической гипоксической смесью в гермокамере в течение 15 мин с последующим пятиминутным дыханием атмосферным воздухом. Ноотропные средства вводили за 30 мин до проведения нормобарической гипоксической тренировки. Исследовали антиамнестические свойства пирацетам, нооглютил, пантогам, изонитрозина. Для оценки состояния когнитивных функций у экспериментальных животных использовали методику условной реакции активного избегания.

*Результаты.* Нооглютил и изонитрозин нормализуют функционирование механизмов становления и упрочения адаптивного навыка активного избегания у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой, пирацетам и пантогам оказывают слабое протективное влияние. Пантогам и изонитрозин восстанавливают воспроизведение выработанных навыков из краткосрочной памяти, нооглютил – из краткосрочной и долгосрочной памяти. Изолированная нормобарическая гипоксическая тренировка не нормализует когнитивные функции у травмированных животных. У животных с ЧМТ гипоксическая тренировка, применяемая совместно с нооглютилом и изонитрозином, усиливает ноостимулирующие свойства этих средств.

*Заключение.* Совместное применение нормобарической гипоксической тренировки с нооглютилом и изонитрозином создает дополнительные возможности для ликвидации нарушений мнестических функций в остром периоде черепно-мозговой травмы.

**Ключевые слова:** экспериментальная черепно-мозговая травма, пирацетам, нооглютил, пантогам, изонитрозин, нормобарическая гипоксическая тренировка, условная реакция активного избегания.

**Введение.** Одной из важнейших проблем медицины как в нашей стране, так и во всем мире является травматизм. Ведущее место в структуре травматизма по тяжести медико-социальных последствий в настоящее время принадлежит черепно-мозговой травме (ЧМТ). Это обусловлено частотой ее распространения до 2–4 случаев на 1000 чел. населения [1], летальностью от тяжелой ЧМТ до 60–80 % и более [2], стойкой утратой трудо-

способности, экономическим ущербом для семьи, общества и государства в целом.

Согласно современным представлениям, тяжесть и объем повреждений мозга при нейротравме определяются не только первичным травматическим ударом, но и в большей степени влиянием на нервную ткань факторов вторичного повреждения мозга (ВПМ), от степени развития которых зависят клинический прогноз и отдаленные исходы ЧМТ.

К факторам ВМП относят артериальную гипотензию, внутричерепную гипертензию, гипоксию тканей мозга, церебральный вазоспазм с развитием ишемии, судороги, гипертермию и др. [3]. Повреждающие факторы способствуют развитию посттравматического синдрома, который проявляется расстройством сна, головной болью, головокружением, апатией, депрессией, тревогой, а также нарушением когнитивных функций [4]. Вместе с тем развитие адаптивных реакций является главным индикатором восстановления нервно-психического гомеостаза при черепно-мозговой травме. Поэтому изменения когнитивного поведения в посттравматическом периоде могут указывать как на возникновение когнитивных дефектов, так и на состояние адаптивных процессов в ЦНС.

При травмах мозга не выработано эффективной стратегии фармакотерапии, способствующей восстановлению регулирующих функций. Трудности в решении этой задачи связаны с многообразием патогенетических факторов, приводящих к развитию гипоксии, ишемии, прогрессирующего отека мозга, грубых нарушений обмена нейромедиаторов, липопероксидации, ионного гомеостаза и других процессов. В остром периоде травмы применяют нейропротекторы с нейрометаболическим, вазоактивным, противовоспалительным и антиконвульсивным действием. По мнению ряда авторов, нет убедительных доказательств, что нейропротекторы с тем или иным механизмом действия улучшают неврологические исходы у пострадавших с травмой мозга [3, 5]. Следовательно, актуальной задачей является поиск новых подходов к нейропротекторной терапии травмы мозга. В этом плане может быть перспективно применение нормобарической гипоксической тренировки (ГТ), способной положительно влиять на адаптивные реакции организма. Известно, что ГТ повышает резистентность организма при различных заболеваниях [6–11]. Одним из механизмов этого может быть активация эндогенных регуляторов саногенетических процессов.

**Цель исследования.** Оценить особенности влияния ноотропных средств на когнитивные процессы у животных с эксперимен-

тальной черепно-мозговой травмой в условиях нормобарической гипоксической тренировки.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены на половозрелых белых лабораторных мышах массой 20–30 г. Эксперименты проводились с соблюдением основных нормативных и этических требований к проведению лабораторных опытов с животными, в соответствии с «Правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ» (ГОСТ 3 51000.3–96 и 51000.4–96) и Приказом Минздрава России № 267 от 19.06.2003.

Лабораторные животные были распределены по группам: интактная, контрольная (животные после черепно-мозговой травмы), опытная (животные, которым со 2-х по 12-е сут от момента нанесения черепно-мозгового повреждения либо вводили ноотропные средства, либо проводили гипоксическую тренировку, либо применяли ноотропные средства совместно с гипоксической тренировкой).

В настоящей работе были исследованы антиамнестические свойства ноотропных средств с разными нейрохимическими механизмами действия: пирацетам (200 мг/кг) и нооглютил (100 мг/кг) – позитивные модуляторы АМРА-рецепторов; пантогам (100 мг/кг) – стимулятор ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов; изонитрозин (40 мг/кг) – ноотроп с холинергическим механизмом действия [12].

Травматическое повреждение головного мозга в эксперименте проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг внутривенно) с использованием модифицированного метода Аллена [3]. Контактную ЧМТ наносили путем падения на «ударник» груза массой 1,5 г в вертикальной трубке с высоты 1,0 м. Повреждения костей черепа и сенсомоторной области мозга осуществляли симметрично с обеих сторон. Применяемая в работе модель экспериментальной ЧМТ соответствует сотрясению головного мозга (обычно в чистом виде встречается у 70 % пострадавших с ЧМТ), когда патоморфологические изменения обычно отмечаются на клеточно-субклеточном уровне и макроанатомическая патология отсутствует.

Нормобарическую гипоксическую тренировку осуществляли со 2-го по 12-й день посттравматического периода в циклично-фракционированном режиме по 9 циклов подряд каждые сутки. Один цикл состоял из дыхания гипоксической смесью в гермокамере в течение 15 мин с последующим пятиминутным дыханием атмосферным воздухом. Для гипоксической тренировки использовали гермокамеру объемом 250 мл. Уровень кислорода в гермокамере в течение гипоксической стадии каждого цикла измеряли с помощью газового анализатора Stephan NGM 1000 фирмы Drager Medical. Концентрация кислорода в гермокамере прогрессивно снижалась от 16 об% к 5-й мин до 13 об% к 15-й мин гипоксической тренировки.

Ноотропные средства вводили за 30 мин до проведения ГТ.

Для оценки состояния когнитивных функций у экспериментальных животных использовали стандартную методику условной реакции активного избегания (УРАИ). Эффекты ноотропов и гипоксической тренировки оценивали по времени обучения и количеству проб, затраченных на выработку первой правильно выполненной реакции, а также числу проб, затраченных на достижение критерия обучения.

Состояние кратковременной и долговременной памяти оценивали по показателям отсроченного воспроизведения выработанных

реакций через 1 ч (кратковременная память) и 7 сут (долговременная память), предъявляя животным по 10 условных стимулов [13].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Office 2000. Соответствие данных гауссовскому распределению исследовали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Оценку достоверности различий (контроль-опыт) проводили по критерию Стьюдента (t) и непараметрическому критерию Манна–Уитни (U).

**Результаты и обсуждение.** Первоначально была проведена оценка влияния черепно-мозговой травмы на выработку условной реакции активного избегания в интактной и контрольной группах животных. В посттравматическом периоде наблюдалось значимое изменение динамики обучения УРАИ у мышей (табл. 1).

Становление адаптивного навыка у животных, которое оценивали по числу попыток, необходимых для выработки первого правильного условного ответа, происходило позже на 84 % ( $p < 0,05$ ). Для упрочения рефлекса, т.е. достижения критерия обучения УРАИ, требовалось на 89 % попыток больше, чем в интактной группе. Время поиска безопасного отсека в трех первых пробах сеанса обучения достоверно не отличалось от показателей интактных животных.

Таблица 1

**Влияние ноотропов на выработку УРАИ  
у мышей с черепно-мозговой травмой ( $M \pm m$ )**

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/кг	Время поиска в трех первых пробах, с	Число попыток до первой правильной	Число попыток до критерия обучения
Интактная группа, n=13	-	59,80±2,51	6,60±0,64	13,20±1,35
Контрольная группа (мыши с ЧМТ), n=11	-	64,50±1,31	12,20±0,24 <sup>#</sup>	25,00±0,19 <sup>#</sup>
ЧМТ+пирацетам, n=10	200	65,60±1,35	11,30±0,68	20,90±0,62*
ЧМТ+нооглютил, n=10	100	68,90±0,49	8,20±0,89*	16,50±1,65*
ЧМТ+пантогам, n=10	100	109,40±1,46*	9,00±0,79*	20,20±0,75*
ЧМТ+изонитрозин, n=11	40	60,40±1,15	8,10±0,43*	16,90±0,58*

**Примечание.** # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при  $p < 0,05$ ;  
\* – значимость различий показателей контрольной и опытной (мыши после ЧМТ+ноотропы) групп при  $p < 0,05$ .

В следующей серии опытов проведен анализ действия ноотропных средств на выработку условной реакции активного избегания. Эталонный препарат пирацетам проявлял слабый стимулирующий эффект (табл. 1). Препарат не изменял скорость приобретения первого правильного ответа. Вместе с тем пирацетам уменьшал на 16,4 % количество проб, необходимых для упрочения адаптивных ответов до критерия обучения у животных с ЧМТ ( $p < 0,05$ ). Экспериментально показано, что курсовое введение нооглютила и изонитрозина оказывало более выраженное действие. Этим группам животных требовалось примерно на 33 % меньше проб, чтобы выполнить первое избегание в ответ на звуковой сигнал в лабиринте. Кроме того, наблюдалось сокращение на 34 и 32,4 % ( $p < 0,05$ ) соответственно числа проб, необходимых для достижения критерия обучения.

Пантогам увеличивал по отношению к контролю время поисковых действий в пер-

вых трех пробах почти в 2 раза, а скорость обучения адаптивной реакции до критерия под действием пантогама у травмированных мышей уменьшалась всего на 19,2 % ( $p < 0,05$ ).

В следующей серии экспериментов прослежена динамика воспроизведения условной реакции активного избегания в различные сроки после обучения (табл. 2). Полученные результаты показали, что в группе животных с черепно-мозговой травмой показатель воспроизведения через 1 ч составил  $60,90 \pm 0,49$  %, через 7 сут –  $37,90 \pm 1,06$  %, что на 30,4 и 32,3 % меньше, чем у интактных животных. При этом относительное количество мышей, достигших критерия припоминания (не менее семи правильных реакций в десяти пробах), через 1 ч после обучения составило 72,7 %, к 7-м сут уменьшилось до 18,3 %. В интактной группе данный показатель был равен 100 и 80 % соответственно.

Таблица 2

**Влияние ноотропов на воспроизведение УРАИ у мышей с черепно-мозговой травмой ( $M \pm m$ )**

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/кг	Показатели воспроизведения условной реакции активного избегания, %	
		1-й ч	7-е сут
Интактная группа, n=13	-	91,30±1,92	70,20±1,91
Контрольная группа (мышь с ЧМТ), n=11	-	60,90±0,49 <sup>#</sup>	37,90±1,06 <sup>#</sup>
ЧМТ+пирацетам, n=10	200	72,30±1,33	58,80±1,20*
ЧМТ+нооглютил, n=10	100	80,00±0,48*	61,90±0,56*
ЧМТ+пантогам, n=10	100	83,30±1,53*	42,20±1,09
ЧМТ+изонитрозин, n=11	40	81,80±1,07*	38,90±0,62

**Примечание.** # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при  $p < 0,05$ ; \* – значимость различий показателей контрольной и опытной (мышь после ЧМТ+ноотропы) групп при  $p < 0,05$ .

Сравнительная оценка динамики отсроченного воспроизведения УРАИ выявила различный фармакологический профиль препаратов (табл. 2). Согласно данным, полученным при тестировании сохранения памятного следа УРАИ через 1 ч от момента обучения, показатель воспроизведения на фоне

пирацетама достоверно не отличался от контрольной группы, через 7 сут превышал контрольные результаты на 20,9 % ( $p < 0,05$ ). Нооглютил проявлял значимое протекторное действие на процессы памяти у животных в посттравматическом периоде. Так, нооглютил устранял амнезию УРАИ у мышей и че-

рез 1 ч, и через неделю, достоверно увеличивая показатели отсроченного воспроизведения на 19,1 и 24 % соответственно.

Курсовое введение изонитрозина и пантогама восстанавливало воспроизведение УРАИ через 1 ч после обучения до  $81,80 \pm 1,07$  и  $83,30 \pm 1,53$  % соответственно. При этом все животные из анализируемых экспериментальных групп достигали критерия воспроизведения – не менее 7 правильно выполненных

реакций. При тестировании через неделю не зафиксировано протекторного действия этих препаратов.

В следующей серии опытов было установлено, что изолированная нормобарическая гипоксическая тренировка, применяемая у мышей в посттравматическом периоде, не оказала стимулирующего эффекта на процессы памяти (табл. 3, 4).

Таблица 3

**Влияние гипоксической тренировки и ноотропов на выработку УРАИ у мышей после черепно-мозговой травмы ( $M \pm m$ )**

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/ кг	Время поиска в трех первых пробах, с	Число попыток до первой правильной	Число попыток до критерия обучения
Интактная группа, n=13	-	$59,80 \pm 2,51$	$6,60 \pm 0,64$	$13,20 \pm 1,35$
Контрольная группа (ЧМТ), n=11	-	$64,50 \pm 1,31$	$12,20 \pm 0,24^{\#}$	$25,00 \pm 0,19^{\#}$
ЧМТ+ГТ, n=11	-	$72,80 \pm 1,48$	$11,40 \pm 1,97$	$22,40 \pm 1,44$
ЧМТ+ГТ+пирацетам, n=10	200	$72,40 \pm 1,60$	$10,10 \pm 1,07$	$20,00 \pm 1,01^*$
ЧМТ+ГТ+нооглютил, n=10	100	$73,30 \pm 2,01$	$6,80 \pm 0,83^*$	$12,90 \pm 0,98^*$
ЧМТ+ГТ+пантогам, n=13	100	$110,30 \pm 1,30^*$	$9,40 \pm 0,84$	$20,40 \pm 0,96^*$
ЧМТ+ГТ+изонитрозин, n=12	40	$58,90 \pm 1,77$	$5,90 \pm 0,29^*$	$11,20 \pm 0,39^*$

**Примечание.** # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при  $p < 0,05$ ; \* – значимость различий показателей контрольной и опытных (мыши после ЧМТ+ГТ либо мыши после ЧМТ+ГТ+ноотропы) групп при  $p < 0,05$ .

Задача следующего этапа экспериментов состояла в исследовании особенностей действия нормобарической ГТ в комбинации с ноотропными средствами на процесс приобретения адаптивных навыков у животных в посттравматический период.

В отношении коррекции когнитивных функций, нарушенных черепно-мозговой травмой, представляют интерес результаты комбинированного применения нормобарической ГТ с изонитрозином и нооглютилом. В этих экспериментальных группах животные быстрее достигали критерия обучения УРАИ, затрачивая на 55,2 и 48,4 % соответственно меньше проб, чем в группе контроля, и на 51,6 и 44,3 % меньше проб, чтобы выполнить первую правильную реакцию в ответ на звуковой сигнал (табл. 3).

Комбинированное применение изонитрозина с ГТ улучшало процесс сохранения памятного следа в кратковременной памяти, а нооглютила – в кратковременной и долговременной, восстанавливая показатели воспроизведения УРАИ до уровня интактных животных (табл. 4). Вместе с тем после курсового применения пирацетама и пантогама в условиях гипоксической тренировки показатели выработки и воспроизведения оборонительного навыка не отличались от показателей изолированного использования этих препаратов.

Таким образом, экспериментально была выявлена возможность стимуляции процесса обучения поведенческим реакциям у животных с ЧМТ под влиянием психометаболических стимуляторов и нормобарической ги-

поксической тренировки. При обучении УРАИ определены четкие различия в действии препаратов. Применение нооглютила и изонитрозина совместно с нормобарической ГТ в наибольшей степени повлияло на выработку навыка активного избегания на основе дифференцировки звуковых стимулов. На фоне введения этих препаратов в условиях

ГТ количество проб, необходимых для достижения критерия обучения, и время обучения восстанавливались до уровня интактных животных. По способности восстанавливать выработку условно-рефлекторных навыков, нарушенную ЧМТ, нооглютил и изонитрозин превосходили эффекты препарата сравнения пираретама.

Таблица 4

**Влияние гипоксической тренировки и ноотропов на воспроизведение УРАИ у мышей с черепно-мозговой травмой (M±m)**

Группа, n – число животных	Доза препарата, мг/кг	Показатели воспроизведения реакции активного избегания, %	
		1-й ч	7-е сут
Интактная группа, n=13	-	91,30±1,92	70,20±1,91
Контрольная группа (ЧМТ), n=11	-	60,90±0,49 <sup>#</sup>	37,90±1,06 <sup>#</sup>
ЧМТ+ГТ, n=11	-	65,30±2,05	43,10±1,07
ЧМТ+ГТ+пираретам, n=10	200	76,60±1,99	65,60±1,60*
ЧМТ+ГТ+нооглютил, n=10	100	92,00±0,16*	74,40±1,77*
ЧМТ+ГТ+пантогам, n=13	100	93,80±1,31*	41,70±1,14
ЧМТ+ГТ+изонитрозин, n=12	40	91,30±1,89*	42,80±1,38

**Примечание.** # – значимость различий показателей интактной и контрольной групп при  $p < 0,05$ ; \* – значимость различий показателей контрольной и опытных (мыши после ЧМТ+ГТ либо мыши после ЧМТ+ГТ+ноотропы) групп при  $p < 0,05$ .

Пантогам слабо повлиял на процесс приобретения УРАИ. Препарат существенно увеличивал время поисковых реакций и общее время обучения УРАИ. Это, вероятно, связано с тем, что пантогам, являясь ГАМК-миметическим средством, угнетает двигательную активность, реакции на боль и уменьшает чувство страха [3].

Фармакологическая стимуляция обучения сопровождается образованием новых функциональных систем на основе метаболических и нейрохимических изменений. Ноотропные средства, активируя биоэнергетику и пластический обмен нейронов, способны восстанавливать обучение независимо от характера повреждения интеллекта. Однако специфика действия препаратов зависит от механизмов их влияния на синаптическую передачу. Синаптические медиаторные механизмы обучения и памяти формируют ан-

самбли нейронов в различных структурах мозга с постоянной системой активированных синапсов, где информация перерабатывается и затем кодируется этой системой межнейронных связей.

Ионотропные глутаматергические рецепторы играют одну из ключевых ролей среди возбуждающих синаптических механизмов. Нооглютил является позитивным модулятором АМРА-рецепторов. Он вызывает усиление возбуждающего постсинаптического потенциала, генерируемого АМРА, и замедляет деактивацию АМРА-рецепторов мембран нейронов, что повышает скорость обучения адаптивным реакциям [14].

Большое значение в организации когнитивного поведения принадлежит холинергическим механизмам. Изонитрозин, угнетая на 10–12 % активность ацетилхолинэстеразы мозга, способствует холинергической пере-

даче и восстановлению информационной составляющей процесса обучения. Под действием изонитрозина увеличивается число синаптических пузырьков над активными зонами холинергических окончаний, содержание микротрубочек и митохондрий в холинергических нейронах [12].

Как известно, ноотропная активность препаратов реализуется через изменение активности мотивационных систем, внимания и бодрствования, за которые ответственны и дофаминергические нейроны. Нооглютил увеличивает *in vivo* и *in vitro* количество D<sub>2</sub>-дофаминовых рецепторов в стриатуме и их сродство к дофамину [14].

Считается, что гипоксическая тренировка способствует нормализации интеллектуальных функций. По литературным данным, у интактных животных 40-дневная ГТ увеличивает степень фиксации и сохранения временных связей, что выражается в улучшении воспроизведения рефлексов активного и пассивного избегания на 10–40-е сут после их выработки. У человека повышается внимание, увеличивается объем оперативной памяти. У интактных животных позитивный эффект ГТ на когнитивные процессы может быть связан с активацией холинергических механизмов. Так, повышение уровня ацетилхолина в мозге отмечается уже к 4–6-му сеансу ГТ, но более существенно концентрация этого медиатора возрастает к 15–20-му сеансам [6].

По нашим данным, нарушения когнитивного поведения в условиях черепно-мозговой травмы не удалось устранить применением 10-дневного курса нормобарической ГТ.

Очевидно, при черепно-мозговой травме, когда присутствует множество факторов ВПМ, одного воздействия на холинергические системы недостаточно для восстановления обучения и отсроченного воспроизведения адаптивных ответов. Однако при совместном применении ГТ с нооглютилом и особенно с изонитрозином были получены факты, свидетельствующие о том, что протекторные эффекты гипоксической тренировки суммируются с протекторными и антиамнестическими эффектами этих препаратов, создавая дополнительные возможности для ликвидации нарушений мнестических функций в остром периоде черепно-мозговой травмы.

#### **Выводы:**

1. Нооглютил и изонитрозин нормализуют функционирование механизмов становления и упрочения адаптивного навыка активного избегания у животных с экспериментальной черепно-мозговой травмой, пиратам и пантогам оказывают слабое протективное влияние. Пантогам и изонитрозин восстанавливают воспроизведение выработанных навыков из краткосрочной памяти, нооглютил – из краткосрочной и долгосрочной памяти.

2. Изолированная нормобарическая гипоксическая тренировка не нормализует когнитивные функции у травмированных животных.

3. У животных с черепно-мозговой травмой гипоксическая тренировка, применяемая совместно с нооглютилом и изонитрозином, усиливает ноостимулирующие свойства этих средств.

#### **Литература**

1. Есауленко И.Э., Будневский А.В., Куташов В.А., Ульянова О.В. Анализ внутренней картины болезни при медико-социальной экспертизе инвалидов молодого возраста, перенесших черепно-мозговую травму. Научно-практический журнал. 2016; 65: 176–182.
2. Овсянников Д.М., Чехонацкий А.А., Колесов В.Н., Бубашивили А.И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8 (3): 777–785.
3. Белоцерцев Ю.А., Щелканова О.А., Белоцерцев Ф.Ю., Юнцев С.В. Сравнительная оценка терапевтического эффекта ряда препаратов при травме мозга. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012; 75 (8): 31–33.
4. Даминов В.Д., Германович В.В. Применение глиатилина в комплексном лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму. Неврология. 2013; 438: 9–12.

5. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. Clin. Perinatol. 2014; 41 (1): 119–131.
6. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб.: ЭЛ-БИ-СПб; 2003. 535.
7. Кислин М.С., Строев С.А., Глуценко Т.С., Тюлькова Е.И. Гипоксическое preconditioning модифицирует активность про- и антиоксидантных систем гиппокампа крысы. Биомедицинская химия. 2013; 59 (6): 673–681.
8. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., Прут Д.А., Колар Ф. Гипоксическое preconditioning как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011; 17 (3): 27–36.
9. Rybnikova E.A., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and post-conditioning using hypobaric hypoxia. Front. Neurosci. 2015; 9: 388–397.
10. Sun H.S. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. Exp. Neurol. 2015; 263: 161–171.
11. Verges S. Hypoxic Conditioning as a new therapeutic modality. Front Pediatr. 2015; 3: 58–68.
12. Белозерцев Ф.Ю., Белозерцев Ю.А., Воценок А.В., Юнцев С.В. Ноотропные свойства изонитрозина и неоселена. Фундаментальные проблемы фармакологии: сб. тезисов 2-го съезда РНОФ. 6–8 апреля 2003. Москва; 2003: 64.
13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж.П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991. 399.
14. Арушанян Э.Б. Лекарственное улучшение познавательной деятельности мозга. Ставрополь: Изд-во СтГМА; 2004. 401.

## EVALUATION OF ANTIAMINETIC ACTION OF NOOTROPES IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL TRAUMATIC BRAIN INJURY UNDER NORMOBARIC HYPOXIC TRAINING

T.F. Slobodenyuk

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

e-mail: slobod08@mail.ru

*The objective of the paper is to evaluate the influence of nootropic agents on cognitive processes in animals with experimental traumatic brain injury under normobaric hypoxic training.*

*Materials and Methods.* White laboratory mice weighing 20–30 g were enrolled in the trial. To cause contact traumatic brain injury (TBI) the animal's head was exposed to a free falling weight (1.5 g), fixed height 1 m. The animal was injected intraperitoneally with Nembutal (50 mg/kg). The model of experimental TBI described in the paper corresponds to brain concussion. Normobaric hypoxic training was carried out during post-traumatic period (2<sup>nd</sup>–12<sup>th</sup> days, 9 consecutive cycles) in a 250-ml hermetic chamber. One cycle included breathing a normobaric hypoxic gas mixture (15 min.) in a hermetic chamber, alternated by a 5-min. episode of breathing with atmospheric air. Nootropic drugs were injected 30 min. before the normobaric hypoxic training. The anti-amnesic properties of piracetam, nooglutil, pantogam, and isonitrosine were studied. To assess the cognitive functions in experimental animals, the authors used the method of the conditioned reaction of active avoidance.

*Results.* Nooglutil and isonitrosine normalize the mechanisms for formation and strengthening of adaptive habit of active avoidance in animals with experimental traumatic brain injury. Piracetam and pantogam have a weak protective effect. Pantogam and isonitrosine refresh the developed skills from the short-term memory, and nooglutil – both from short-term and long-term memory. Isolated normobaric hypoxic training does not normalize cognitive functions in traumatized animals. In animals with TBI, hypoxic training with nooglutil and isonitrosin intensifies the noostimulating effects of these agents.

*Conclusion.* Application of normobaric hypoxic training with nooglutil and isonitrosin creates additional opportunities to eliminate the impairment of mnesic functions in the acute traumatic brain injury.

**Keywords:** experimental traumatic brain injury, piracetam, nooglutil, pantogam, isonitrosine, normobaric hypoxic training, conditioned reaction of active avoidance.

**References**

1. Esaulenko I.E., Budnevskiy A.V., Kutashov V.A., Ul'yanova O.V. Analiz vnutrenney kartiny bolezni pri mediko-sotsial'noy ekspertize invalidov molodogo vozrasta, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu [Analysis of the internal picture of the disease during medical and social expertise of disabled young people with craniocerebral trauma]. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2016; 65: 176–182 (in Russian).
2. Ovsyannikov D.M., Chekhonatskiy A.A., Kolesov V.N., Bubashvili A.I. Sotsial'nye i epidemiologicheskie aspekty cherepno-mozgovoy travmy (obzor). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8 (3): 777–785 (in Russian).
3. Belozertsev Yu.A., Shchelkanova O.A., Belozertsev F.Yu., Yuntsev S.V. Sravnitel'naya otsenka terapevticheskogo effekta ryada preparatov pri travme mozga [Comparative evaluation of various drug therapeutic effect in patients with traumatic brain injury]. *Ekspertimetal'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (8): 31–33 (in Russian).
4. Daminov V.D., Germanovich V.V. Primenenie gliatilina v kompleksnom lechenii bol'nykh, perenesshikh cherepno-mozgovuyu travmu [Use of gliatilin in complex treatment of patients with craniocerebral trauma]. *Nevrologiya*. 2013; 438: 9–12 (in Russian).
5. Juul S.E., Ferriero D.M. Pharmacologic neuroprotective strategies in neonatal brain injury. *Clin. Perinatol*. 2014; 41 (1): 119–131.
6. Gornchuk V.V., Sapova N.I., Ivanov A.O. *Gipoksiterapiya* [Hypoxic therapy]. St. Petersburg: EL-BI-SPb; 2003. 535 (in Russian).
7. Kislin M.S., Stroev S.A., Glushchenko T.S., Tyul'kova E.I. Gipoksicheskoe prekontsionirovanie modifitsiruet aktivnost' pro- i antioksidantnykh sistem gippokampa krysa [Hypoxic preconditioning modifies the activity of pro- and antioxidant systems of the rat hippocampus]. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2013; 59 (6): 673–681 (in Russian).
8. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Emel'yanova T.V., Prut D.A., Kolar F. Gipoksicheskoe prekontsionirovanie kak novyy podkhod k profilaktike ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdeniy golovnogo mozga i serdtsa [Hypoxic preconditioning as a new approach to prevent ischemic and reperfusion brain and heart injuries]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2011; 17 (3): 27–36 (in Russian).
9. Rybnikova E.A., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia. *Front. Neurosci*. 2015; 9: 388–397.
10. Sun H.S. Neuronal K(ATP) channels mediate hypoxic preconditioning and reduce subsequent neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Exp. Neurol*. 2015; 263: 161–171.
11. Verges S. Hypoxic Conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr*. 2015; 3: 58–68.
12. Belozertsev F.Yu., Belozertsev Yu.A., Voshchenko A.V., Yuntsev S.V. Nootropnye svoystva izonitrozina i neoselena [Nootropic properties of isonitrosine and neoselenium]. *Fundamental'nye problemy farmakologii: sb. tezisov 2-go s"ezda RNOF* [Fundamental problems of pharmacology: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> congress of Russian Society of Pharmacology]. April 6–8, 2003. Moscow; 2003: 64 (in Russian).
13. Buresh Ya., Bureshova O., Houston J.P. *Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya* [Techniques and basic experiments on brain and behavior examination]. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. 399 (in Russian).
14. Arushanyan E.B. *Lekarstvennoe uluchshenie poznavatel'noy deyatelnosti mozga* [Drug improvement of brain cognitive activity]. Stavropol': Izd-vo StGMA; 2004. 401 (in Russian).

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 572.02:053.31

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11370

## АНАЛИЗ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦЕНТИЛЬНОГО МЕТОДА

Ф.А. Чернышева<sup>1</sup>, Н.И. Киамова<sup>2</sup>, Н.М. Исламова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЧОУ ВО «Казанский инновационный университет им. В.Г. Тимирязова (ИЭУП)», г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ», Набережночелнинский филиал, г. Набережные Челны, Россия;

<sup>3</sup>ГАПОУ «Набережночелнинский медицинский колледж», г. Набережные Челны, Россия

e-mail: nadira.kiamova@yandex.ru

*Цель работы – изучить основные антропометрические показатели новорожденных детей г. Набережные Челны Республики Татарстан 2008 и 2012 гг. рождения.*

*Материалы и методы. Проанализировано 400 обменных карт новорожденных детей, 100 мальчиков и 100 девочек для каждого исследуемого года. Выкопированы данные о новорожденных (дата родов, пол, длина и вес тела, обхваты головы и грудной клетки, баллы по шкале Апгар, патологии беременности и ребенка) и информация об их матерях (возраст, образование, место жительства, гинекологический анамнез, сопутствующие заболевания). Проведен сравнительный анализ индивидуальных антропометрических показателей детей с применением центильных таблиц, составленных разными авторами.*

*Результаты. Выявлена нормальная вариабельность как по индивидуальным, так и по средним значениям длины тела, окружностей головы и грудной клетки, массы тела для разных выборок детей. Масса тела новорожденных проявляет тенденцию к уменьшению при сравнении детей 2008 и 2012 гг. рождения. По остальным признакам существенных изменений не произошло. Феномен полового диморфизма отмечается по средним значениям окружности грудной клетки у новорожденных детей 2012 г. рождения.*

*При анализе изученных признаков у девочек с использованием центильных таблиц разных авторов направленность изменений сохраняется в годы исследования. В мужской выборке выявлены отличия динамики антропометрических показателей.*

*Заключение. По сравнению с общероссийскими стандартами центильные таблицы для оценки физического развития новорожденных детей, составленные для конкретной местности, позволяют дифференцировать данные антропометрии точнее, особенно для мальчиков, чувствительность организма которых к условиям среды – известный в литературе факт.*

**Ключевые слова:** новорожденные дети, физическое развитие, центильный метод, региональные особенности.

**Введение.** Главной задачей общества и государства является охрана здоровья подрастающего поколения, поскольку состояние здоровья детей в настоящем определяет будущее страны, возможность ее социально-экономического и культурного развития. Здоровье детского населения, как, впрочем, и населения в целом, зависит от комплексного

воздействия большой группы разнообразных внутренних и внешних факторов окружающей среды.

Оценка показателей физического развития детей и подростков занимает прочные позиции в системе социально-гигиенического мониторинга, проводимого в различных климатогеографических условиях России. Уро-

вень и состояние физического развития многочисленных детских коллективов, по мнению С.М. Громбаха (1965), служат легко поддающимися объективному изучению и сопоставлению показателями их здоровья для своевременного принятия решений на законодательном уровне с целью повышения качества медицинской помощи. Среди таковых можно назвать национальный проект «Здоровье», стартовавший 1 января 2006 г. [1–3].

Исследованиями разных авторов созданы группы стандартов физического развития различных возрастных, половых и этнических групп населения. Эти стандарты позволяют определять пределы нормальной вариативности физического развития, например, новорожденных детей, характерные для конкретных регионов нашей страны [4, 5].

В настоящее время проблема изучения уровня физического развития новорожденных связана с недостаточностью исследований на региональном уровне как в благополучные периоды жизни общества, так и во времена экономического кризиса. В связи с кардинальными изменениями в социально-экономических сферах государства рекомендуется обновление и уточнение «Стандартов физического развития детей и подростков» во временные промежутки 5–10 лет.

Для характеристики соматического развития новорожденных детей используются четыре основных антропометрических показателя: длина и масса тела, обхваты головы и груди. Длина тела маркирует наследственность, масса тела является обобщенным показателем качества внутриутробного развития. Иначе говоря, длина тела является определяющим показателем, или аргументом, а масса тела – его функцией. Обхваты головы и груди характеризуют пропорциональность новорожденного младенца [4].

Физическое развитие – показатель здоровья, а оценка уровня физического развития – орудие, позволяющее производить контроль за состоянием здоровья как новорожденных, так и всего населения в целом. В связи с этим оценка физического развития детей включается в качестве важного показателя в любую программу изучения состояния здоровья, от массовых профилактических осмотров детей

и подростков до анализа отдельных патологических состояний. Всемирная организация здравоохранения 27 апреля 2006 г. сообщила о принятии экспертами новых глобальных нормативов роста для грудных детей и детей до 5 лет. Этими нормативами пользуются врачи во всем мире при профилактических осмотрах, их используют научно-исследовательские учреждения, которые отстаивают интересы детей [6, 7].

Недостаточность региональных исследований уровня физического развития новорожденных детей, зависящего от качества жизни, в т.ч. и социально-экономических условий, существующих в период мирового экономического кризиса, определила актуальность данной работы.

**Цель исследования.** Изучение основных антропометрических показателей новорожденных детей г. Набережные Челны 2008 и 2012 гг. рождения.

**Материалы и методы.** Изучение физического развития новорожденных детей проведено в г. Набережные Челны Республики Татарстан. Проанализировано 400 отобранных случайно обменных карт новорожденных учетной формы № 112-У, 100 мальчиков и 100 девочек для каждого исследуемого года. Выкопированы данные о новорожденных (дата родов, пол, длина и вес тела, обхваты головы и грудной клетки, баллы по шкале Апгар и патология ребенка) и информация об их матерях (возраст, образование, место жительства, гинекологический анамнез и сопутствующие заболевания). Оценка уровня физического развития проведена по индивидуальным антропометрическим показателям детей с применением центильного метода [8, 9]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлена в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики. Значения средних арифметических изучаемых показателей сравнены с помощью параметрического t-критерия Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$  [10].

**Результаты и обсуждение.** Годы исследования выбраны не случайно. Мировой экономический кризис 2007–2009 гг. находился в активной фазе развития во втором полугодии 2007 г. и в первом полугодии 2008 г. Как

известно, социально-экономическое благополучие населения страны, в частности беременных женщин, во многом определяет состояние их здоровья и, как следствие, здоровья новорожденных детей. Этот период стал неблагоприятным и для России. Модель перманентного и долгосрочного роста российской экономики, нашедшая свое отражение в ряде правительственных документов, включая Концепцию долгосрочного социально-экономического развития РФ на период до 2020 г., уже не отражала реальной действительности [11, 12].

В последующий пятилетний период в экономике России наблюдалась положительная динамика. К середине 2009 г. спад экономической активности был преодолен, и в первом квартале 2010 г. экономика России начала расти. Происходило снижение численности населения, живущего ниже уровня бедности [13].

Развитие крупного промышленного российского и второго по численности населения в Республике Татарстан г. Набережные

Челны, как и любых поселений человека, определяется мировыми и общероссийскими экономическими процессами. Численность населения города в годы исследования превышала 0,5 млн чел. [1, 14].

Согласно результатам настоящего исследования четыре стандартных показателя физического развития новорожденных детей: длина тела, масса тела, окружность головы, окружность грудной клетки – имеют нормальную изменчивость (табл. 1). В сравнении со средними значениями соответствующих антропометрических показателей, предложенных ВОЗ, они либо превышают их, либо находятся в соответствии с ними в оба года исследования [15]. Изученные признаки в выборках детей разного пола и разного года исследования достаточно однородны, поскольку выявлена малая вариация (от 4 до 6 %) длины тела, окружности головы и грудной клетки, а также средняя вариация (от 12 до 15 %) массы тела, которая относится к более изменчивым показателям, в т.ч. у новорожденных [10].

Таблица 1

**Антропометрические показатели новорожденных детей г. Набережные Челны в исследуемые годы**

Признак	Мальчики				Девочки			
	2008 г. (n=100)		2012 г. (n=100)		2008 г. (n=100)		2012 г. (n=100)	
	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$
Длина тела, см	53,0	3,3	53,0	2,6	52,7	2,9	52,4	2,3
Масса тела, г	3452,2	516,9	3409,7	490,9	3375,7	475,9	3338,4	399,7
Окружность головы, см	34,7	1,6	34,8	1,41	34,6	1,4	34,5	1,26
Окружность грудной клетки, см	34,0	1,95	34,0	1,97	33,8	1,9	33,7	1,64

Как видно из табл. 1, изученные антропометрические показатели детей в возрастно-половых группах в разные годы исследования существенно не изменяются ( $p < 0,05$ ). Только по средним значениям окружности грудной клетки у новорожденных детей 2012 г. рождения отмечается феномен полового диморфизма. Эти данные согласуются с результатами, полученными Т.К. Федотовой и соавт.

при изучении секулярной тенденции изменения полового диморфизма. Половой диморфизм по размерам тела новорожденных – хорошо известный факт, связанный с более жестким внутриутробным отбором у более экочувствительных мальчиков. Минимальная изменчивость показателя полового диморфизма среди размеров тела новорожденных принадлежит массе тела – объекту стабили-

зирующего отбора. Длина тела и обхваты головы и грудной клетки отличаются более высокими показателями полового диморфизма, в целом не связанными жестким образом ни с этническим, ни с экологическим в широком смысле факторами [4].

Отмеченные особенности антропометрических показателей новорожденных детей по годам исследования могут рассматриваться как ответная реакция детского организма на изменение жизненных условий, о чем, в частности, свидетельствует тенденция уменьшения средних значений массы тела в обеих половых группах при улучшении социально-

экономической ситуации в последний (2012) год исследования [1, 16].

В работе нами использованы центильные таблицы В.Г. Дьяченко и соавт. для оценки уровня физического развития новорожденных детей, а также собственные центильные таблицы, составленные для Камского региона [8, 9]. Для данного исследования показатели, находящиеся между 25 и 75 % центильными вероятностями, были приняты как средний уровень развития анализируемых признаков, значения ниже 25 % центильной вероятности – ниже среднего уровня, выше 75 % – выше среднего уровня.

Таблица 2

**Оценка уровня физического развития новорожденных детей по центильным таблицам В.Г. Дьяченко и соавт., % [8]**

Признак	Мальчики,						Девочки,					
	2008 г. (n=100)			2012 г. (n=100)			2008 г. (n=100)			2012 г. (n=100)		
	н/ср	ср	в/ср									
Длина тела	7	59	34	8	66	26	9	53	38	8	60	32
Масса тела	14	54	32	19	56	25	14	51	35	13	58	29
Окружность головы	5	31	64	2	35	63	3	39	58	4	55	41
Окружность грудной клетки	28	68	4	34	57	9	21	64	15	17	72	11

**Примечание.** Здесь и в табл. 3: н/ср – физическое развитие ниже среднего уровня; ср – средний уровень физического развития; в/ср – физическое развитие выше среднего уровня.

По данным табл. 2, динамика изученных признаков при сравнении выборок детей разных годов исследования имеет отличия в разных половых группах. Для женской выборки характерна сходная направленность изменений в соотношении разных уровней физического развития, а именно сохранение доли детей с уровнем физического развития ниже среднего, увеличение доли новорожденных со средним уровнем физического развития и снижение – с уровнем физического развития выше среднего. Тенденции изменений у мальчиков имеют разный характер. Для одного и того же уровня физического развития по разным антропометрическим признакам выявляются три направления динамики соотношений (сохранение, увеличение, уменьшение).

Обобщая результаты анализа данных антропометрии новорожденных с применением центильных таблиц В.Г. Дьяченко и соавт., можно заключить, что уровень физического развития большинства детей средний и выше среднего.

При сравнении данных табл. 2 и 3 следует обратить особое внимание на индивидуальные антропометрические признаки, которые констатируются ниже 25 % или выше 75 % центильной вероятности. Так, например, при анализе уровня физического развития ниже среднего совпадение процентных соотношений по двум таблицам в разных половых выборках новорожденных 2008 г. рождения отмечается лишь по массе тела девочек и близкие соотношения – по длине тела мальчиков. В остальных случаях различия в

распределении изученных признаков составляют 4–22 %. В отношении 75 % центильной вероятности одинаковые доли получены для обхвата головы и незначительно различающиеся – для массы тела девочек; различия по другим показателям существенны – от 19 до 25 %. Наиболее значительные различия (60 %) выявлены у мальчиков для окружности головы. При сравнении данных за 2012 г. в табл. 2 установлена значительно меньшая доля детей с уровнем развития ниже среднего (особенно по длине тела девочек – 21 % и за исключением данных обхватов груди, кото-

рые достаточно близки по процентному распределению). Анализируя для этого же года уровень развития детей выше среднего, можно отметить, что в табл. 2 завышены данные для массы тела и окружности головы для мальчиков, тогда как для девочек, напротив, чуть занижены, к тому же к указанному различию необходимо отнести и размеры обхватов груди. Существенно различаются и результаты оценки распределения детей разного пола по длине тела: доля мальчиков в табл. 2 в сравнении с данными табл. 3 на 11 % меньше, а доля девочек – на 23 % больше.

Таблица 3

**Оценка уровня физического развития новорожденных детей по центильным таблицам для Камского региона Республики Татарстан, % [9]**

Признак	Мальчики						Девочки					
	2008 г. (n=100)			2012 г. (n=100)			2008 г. (n=100)			2012 г. (n=100)		
	н/ср	ср	в/ср									
Длина тела	9	44	47	15	48	37	23	64	13	22	69	9
Масса тела	23	64	13	30	60	10	14	45	41	13	55	32
Окружность головы	28	68	4	11	57	32	7	35	58	6	45	49
Окружность грудной клетки	17	53	30	32	60	8	9	53	38	9	63	28

В разные годы исследования для выборки девочек изменения изученных признаков, отмеченные выше при анализе данных табл. 2, сохраняются по направленности тенденций, что свидетельствует об информативности общероссийских стандартов физического развития детей этого пола. Однако отличия в направленности динамики физического развития, выявленные в мужской выборке за период исследования при использовании центильных таблиц разных авторов, позволяют говорить, что региональные стандартные таблицы способствуют точной индивидуальной оценке уровня развития мальчиков, чувствительность организма которых к условиям среды – известный в литературе факт [16, 17].

Для изучения зависимости патологии новорожденных от качества внутриутробной жизни были проанализированы данные по шкале Апгар, связь патологии новорожден-

ных с гинекологическими заболеваниями и патологией беременности. Согласно данным анализа средняя оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на первой минуте для трех выборок детей составляла выше 7 баллов (7,2 и 7,4), для мальчиков 2008 г. рождения – 6,9 балла. Это свидетельствует об удовлетворительном состоянии новорожденных обоих полов за исследуемые годы.

К внутренним факторам, влияющим на физическое развитие новорожденных, относятся возраст и состояние здоровья их матерей. Средний возраст родильниц девочек 2008 г. составлял 27,6 года, мальчиков – 26,4 года. Женщины, родившие девочек в 2012 г., оказались на четыре года моложе тех, кто родил мальчиков (соответственно 24,3 и 28,4 года). Увеличения частоты встречаемости нарушений в физическом развитии детей с увеличением среднего возраста матерей нами не выявлено. Наличие отягощенного ги-

некологического анамнеза часто обуславливает патологию новорожденных детей, в т.ч. в их физическом развитии. Меньшее отрицательное влияние оказывает патология беременности, что можно объяснить диспансерным наблюдением беременных в женской консультации, а также возможностью при необходимости коррекции патологических состояний, уменьшающей риск развития аномалий плода. Представленные выше результаты согласуются с исследованиями разных авторов последних лет о влиянии неблагоприятных факторов внешней среды на репродуктивное здоровье женщины, здоровье новорожденных и детей [1, 17–20].

**Заключение.** Во всех выборках новорожденных детей г. Набережные Челны за 2008 и 2012 гг. исследования выявлена нормальная вариабельность антропометрических показателей как по индивидуальным, так и по средним значениям длины тела, окружностей головы и грудной клетки, массы тела. Сравнительный анализ статистических данных за 2008 и 2012 гг. позволил установить тенденции в физическом развитии новорожденных г. Набережные Челны, которые можно объяснить позитивными процессами в экономике России, способствующими улучшению социально-экономического состояния населения, в т.ч. благосостояния беременных женщин. Настоящее исследование позволило определить, что масса тела новорожденных проявляет тенденцию к уменьшению, что, по видимому, связано с улучшением питания

будущих матерей. Существенных изменений по остальным признакам не выявлено. Для средних значений окружности грудной клетки у новорожденных детей 2012 г. рождения отмечен феномен полового диморфизма.

Учитывая, что генетические, климатогеографические, экономические, экологические факторы, влияющие на уровень физического развития детей, в разных регионах отличаются, обнаруженные различия распределения изученных признаков можно объяснить согласно центильным таблицам разных авторов. При этом информативность стандартов, составленных для конкретной местности, по сравнению с общероссийскими более высока, что позволяет достовернее оценить изучаемые характеристики детей региона.

На основании материалов собственного исследования можно заключить, что под комплексным влиянием разнообразных внутренних и внешних факторов окружающей среды происходят разноплановые изменения в физическом развитии новорожденных детей. Полученные результаты можно интерпретировать как ответную реакцию на сложившийся комплекс условий внутриутробной жизни: наследственных факторов, условий внешней среды, срока гестации, анатомо-физиологических особенностей.

Таким образом, в силу чувствительности состояния системы «мать-плод» к факторам среды изучение динамики физического развития новорожденных позволяет охарактеризовать качество жизни населения в целом.

## Литература

1. Рыбкина Н.Л. Современные тенденции состояния здоровья новорожденных. Практическая медицина. 2015; 4–2: 93–98.
2. Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Капитонов В.Ф., Шурова О.А., Павлов А.В. Влияние анемии беременных на раннюю адаптацию новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (6): 49–53.
3. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия. 2012; 91: 9–14.
4. Федотова Т.К., Горбачева А.К., Боровкова Н.П. Половой диморфизм размеров тела у новорожденных: пространственно-временные аспекты. Проблемы современной морфологии человека: материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора Б.А. Никитюка. 25–27 сентября 2013. М.: РГУФКСМиТ, МГУ им. М.В. Ломоносова, НИИ и Музей антропологии МГУ; 2013: 142–144.
5. Крикун Е.Н., Мартиросов Э.Г., Никитюк Д.Б. Антропоэкологический мониторинг показателей физического развития новорожденных детей. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. 2008; 6: 6 (46): 26–33.

6. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatrica*. 2006; 450: 76–85.
7. *De Onis M.* Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutrition*. 2006; 9 (7): 942–947.
8. *Рзянкина М.Ф., Молочный В.П., Андрюшкина Е.Н.* Участковый педиатр: новое справочное руководство. Ростов н/Д.: Феникс; 2011. 472.
9. *Чернышева Ф.А., Исламова Н.М., Киамова Н.И.* Секулярные изменения физического развития новорожденных детей отдельных районов Камского региона. Елабуга: ООО «Андерсен»; 2010. 144.
10. *Медик В.А., Фишман Б.Б., Токмачев М.С.* Руководство по статистике в медицине и биологии. М.: Медицина; 2001: 2. 352.
11. *Юргенс И.Ю.* Стратегии социально-экономического развития России: влияние кризиса. Часть 2. М.: Институт современного развития; 2009. 234.
12. *Вершубская Г.Г., Козлов А.И., Касаткина Я.А.* Влияние доходов и питания населения на размеры тела новорожденных. *Педиатрия*. 2014; 93 (1): 115–118.
13. Экономика России. Основные черты российской экономики. URL: <http://www.ereport.ru/articles/weconomy/russia.htm> (дата обращения: 15.06.2017).
14. Татарстан: статистический сборник. Электронные версии публикаций Татарстанстат. URL: <http://tatstat.gks.ru> (дата обращения: 15.06.2017).
15. Всемирная организация здравоохранения. Курс обучения по оценке роста ребенка. Женева: ВОЗ; 2008. 56.
16. *Вершубская Г.Г., Козлов А.И.* Подходы к изучению размеров тела новорожденных: научные школы и нерешенные головоломки. Сообщение I: Вклад морфологии, антропологии и генетики. Новые исследования. 2009; 1 (18): 51–57.
17. *Баклушина Е.К., Бобошко И.Е., Балакирева А.В.* Влияние перинатальных факторов риска на развитие плода и здоровье новорожденных. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014; 19 (1): 48–51.
18. *Оводкова О.Н., Ипполитова Л.И., Лосева Н.О., Складнева К.А.* Оценка физического развития новорожденных детей Воронежской области. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; XVIII (2): 440–442.
19. *Орлов Ю.В.* Реализация репродуктивного потенциала женщины в условиях антропогенной нагрузки на окружающую среду. *Альманах современной науки и образования*. Тамбов; 2012; 9: 161–163.
20. *Подпорина М.А., Рафикова Ю.С., Саприна Т.В., Лошкова Е.В., Михалев Е.В.* Гормонально-метаболические паттерны недоношенного ребенка: современный взгляд на проблему. *Педиатрия*. 2017; 96 (1): 102–110.

## ANALYSIS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF NEWBORNS USING THE CENTILE METHOD

F.A. Chernysheva<sup>1</sup>, N.I. Kiamova<sup>2</sup>, N.M. Islamova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Kazan Innovative University named after V.G. Timiryasov (IEMU), Kazan, Russia;*

<sup>2</sup>*Kazan National Research Technical University named after A.N. Tupolev-KAI, KNRTU-KAI's Branch in Naberezhnye Chelny, Naberezhnye Chelny, Russia;*

<sup>3</sup>*Naberezhnye Chelny Medical College, Naberezhnye Chelny, Russia*

e-mail: nadira.kiamova@yandex.ru

*The objective of the work is to study the basic anthropometric indicators of newborns (2008 and 2012 years of birth) in Naberezhnye Chelny, the Republic of Tatarstan. Materials and Methods. The authors analysed 400 delivery records of newborns, including 100 boys and 100 girls for each year under investigation. They have copied the information about newborns (date of birth, sex, body length and body weight, head and chest circumferences, Apgar scores, complications of*

pregnancy and child pathologies) and their mothers (age, education, place of living, gynecologic history, concomitant diseases). The authors also carried out a comparative analysis of individual anthropometric measurements of children using various centile tables.

Results. Standard deviations were revealed both for individual and mean values of body length and weight, head and chest circumferences for different groups of children. Body weight of a newborn baby tended to decrease while comparing children born in 2008 and 2012. No other significant changes were observed. The mean values of chest circumference in newborn babies (2012 year of birth) exhibit the phenomenon of sexual dimorphism. Analyzing the abovementioned characteristics in newborn baby girls using various centile tables, the authors revealed similar trends and changes. In newborn baby boys there were differences in the dynamics of anthropometric indices.

Conclusion. In comparison with all-Russian standards, centile tables evaluating the physical development of newborns, compiled for a particular region, make it possible to differentiate anthropometric data more precisely, especially for boys, whose sensitivity to the environmental conditions is well known.

**Keywords:** newborns, physical development, centile table, regional peculiarities.

## References

1. Rybkina N.L. Sovremennye tendentsii sostoyaniya zdorov'ya novorozhdennykh [Current trends in the health of newborns]. *Prakticheskaya meditsina*. 2015; 4–2: 93–98 (in Russian).
2. Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A., Kapitonov V.F., Shurova O.A., Pavlov A.V. Vliyaniye anemii beremennykh na rannyyuyu adaptatsiyu novorozhdennykh detey [Influence of anemia in pregnant women on early neonatal adaptation]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (6): 49–53 (in Russian).
3. Baranov A.A. Sostoyaniye zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federatsii [Children's health in the Russian Federation]. *Pediatriya*. 2012; 91: 9–14 (in Russian).
4. Fedotova T.K., Gorbacheva A.K., Borovkova N.P. Polovoy dimorfizm razmerov tela u novorozhdennykh: prostranstvenno-vremennyye aspekty [Sexual dimorphism of body size in newborns: spatio-temporal aspects]. *Problemy sovremennoy morfologii cheloveka: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 80-letiyu professora B.A. Nikityuka* [Problems of modern human morphology: Proceedings of the International research-to-practice conference, dedicated to the 80<sup>th</sup> anniversary of Professor B.A. Nikityuk]. September 25–27, 2013. Moscow: RGUFKSMiT, MGU im. M.V. Lomonosova, NII i Muzei antropologii MGU; 2013: 142–144 (in Russian).
5. Krikun E.N., Martirosov E.G., Nikityuk D.B. Antropoekologicheskiy monitoring pokazateley fizicheskogo razvitiya novorozhdennykh detey [Anthropoecological monitoring of physical development of newborns]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Meditsina. Farmatsiya*. 2008; 6: 6 (46): 26–33 (in Russian).
6. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatrica*. 2006; 450: 76–85.
7. De Onis M. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutrition*. 2006; 9 (7): 942–947.
8. Rzyankina M.F., Molochnyy V.P., Andryushkina E.N. *Uchastkovyy pediatr: novoe spravochnoe rukovodstvo* [General practitioner: guidelines] Rostov-on-Don: Feniks; 2011. 472 (in Russian).
9. Chernysheva F.A., Islamova N.M., Kiamova N.I. *Sekulyarnyye izmeneniya fizicheskogo razvitiya novorozhdennykh detey otdel'nykh rayonov Kamskogo regiona* [Secular changes in the physical development of newborns in certain districts of Kamsky region]. Elabuga: OOO «Andersen»; 2010. 144 (in Russian).
10. Medik V.A., Fishman B.B., Tokmachev M.S. *Rukovodstvo po statistike v meditsine i biologii* [Statistical Manual of Medicine and Biology]. Moscow: Meditsina; 2001: 2. 352 (in Russian).
11. Yurgens I.Yu. *Strategii sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossii: vliyaniye krizisa. Chast' 2* [Strategies for social and economic development of Russia: Impact of the crisis. Part 2]. Moscow: Institut sovremennogo razvitiya; 2009. 234 (in Russian).
12. Vershubskaya G.G., Kozlov A.I., Kasatkina Ya.A. Vliyaniye dokhodov i pitaniya naseleniya na razmery tela novorozhdennykh [Influence of income and nutrition on the body size of the newborns]. *Pediatriya*. 2014; 93 (1): 115–118 (in Russian).

13. *Ekonomika Rossii. Osnovnye cherty rossiyskoy ekonomiki* [Economy of Russia. Main trends of Russian economy]. Available at: <http://www.ereport.ru/articles/weconomy/russia.htm> (access date: 15.06.2017) (in Russian).
14. *Tatarstan: statisticheskiy sbornik. Elektronnye versii publikatsiy Tatarstanstat* [Tatarstan: statistical digest. Electronic versions of Tatarstanstat publications]. Available at: <http://tatstat.gks.ru> (access date: 15.06.2017) (in Russian).
15. *Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Kurs obucheniya po otsenke rosta rebenka* [World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment]. Zheneva: VOZ; 2008. 56 (in Russian).
16. Vershubskaya G.G., Kozlov A.I. Podkhody k izucheniyu razmerov tela novorozhdennykh: nauchnye shkoly i nereshennye golovolomki. Soobshchenie I: Vklad morfologii, antropologii i genetiki [Approaches to study the body size of newborns: scientific schools and unsolved puzzles. Report 1: The contribution of morphological, anthropological and genetic contribution]. *Novye issledovaniya*. 2009; 1 (18): 51–57 (in Russian).
17. Baklushina E.K., Boboshko I.E., Balakireva A.V. Vliyanie perinatal'nykh faktorov riska na razvitie ploda i zdorov'e novorozhdennykh [Influence of perinatal risk factors on fetal development and neonatal health]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2014; 19 (1): 48–51 (in Russian).
18. Ovodkova O.N., Ippolitova L.I., Loseva N.O., Sklyadneva K.A. Otsenka fizicheskogo razvitiya novorozhdennykh detey Voronezhskoy oblasti [Evaluation of physical development of newborns in Voronezh Region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; XVIII (2): 440–442 (in Russian).
19. Orlov Yu.V. Realizatsiya reproduktivnogo potentsiala zhenshchiny v usloviyakh antropogennoy nagruzki na okruzhayushchuyu sredu [Fulfilment of women reproductive potential on the environment in conditions of anthropogenic load]. *Al'manakh sovremennoy nauki i obrazovaniya*. Tambov; 2012; 9: 161–163 (in Russian).
20. Podporina M.A., Rafikova Yu.S., Saprina T.V., Loshkova E.V., Mikhalev E.V. Gormonal'no-metabolicheskie patterny nedonoshennogo rebenka: sovremennyy vzglyad na problemu [Hormonal and metabolic patterns of a premature baby: Modern view on the problem]. *Pediatrics*. 2017; 96 (1): 102–110 (in Russian).

УДК 612.826.4

DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11371

## РОЛЬ АРГИНИН-ВАЗОПРЕССИНА В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ЦИРКАДИАНЫХ ЧАСОВ СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА\*

М.А. Ткачева, Е.М. Инюшкина, С.Д. Карян, А.Н. Инюшкин

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет  
им. академика С.П. Королева», г. Самара, Россия

e-mail: tkachevara@mail.ru

*Аргинин-вазопрессин является наиболее распространенным нейропептидом в нейронах супрахиазматического ядра млекопитающих, выполняющим роль главного циркадианного осциллятора. Существует суточный ритм количества вазопрессинергических нейронов в супрахиазматическом ядре с ростом в дневные часы и увеличением продукции вазопрессина в утренние часы. Этот ритм важен для циклической суточной регуляции активности гормональных гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-гонадальной осей, а также тонуса вегетативной нервной системы. Вазопрессинергические нейроны супрахиазматического ядра оказались вовлеченными в патогенез ряда заболеваний, в частности первичной артериальной гипертензии, депрессивных состояний.*

*Цель исследования состояла в изучении влияния аргинин-вазопрессина на параметры электрической активности нейронов циркадианного осциллятора.*

*Материалы и методы. Эксперименты выполнены in vitro на переживающих срезах гипоталамуса крыс-самцов линии Вистар. С помощью электрофизиологической техники микроэлектродной регистрации изучали влияние аппликаций 20 нМ вазопрессина в перфузионный раствор на параметры спайковой активности нейронов супрахиазматического ядра.*

*Результаты. В супрахиазматическом ядре обнаружены нейроны с четырьмя различными типами спайковой активности: нерегулярным, регулярным, низким и залповым. Эти типы активности различались по частоте генерации потенциалов действия, энтропии распределения межспайковых интервалов, являющейся мерой нерегулярности генерации спайков, и обоюдной информации между сопряженными межспайковыми интервалами, отражающей степень паттернирования спайкового кода. Аппликации вазопрессина вызывали рост уровня активности у 52,3 % исследованных нейронов, сопровождавшийся снижением энтропии распределения межспайковых интервалов и ростом обоюдной информации между сопряженными межспайковыми интервалами, что свидетельствует о влиянии вазопрессина на параметры спайкового кодирования информации. Описанный тип реакций обнаружен у 88,8 % нейронов с низкой активностью, 64,3 % нейронов с нерегулярной активностью, 60,0 % нейронов с залповой активностью и 21,7 % нейронов с регулярной активностью. Лишь в 4,6 % случаев реакции на воздействие вазопрессина характеризовались снижением уровня спайковой активности.*

*Закключение. Представленные данные свидетельствуют о том, что вазопрессин, занимая одно из центральных мест в регуляции осмотического давления и тонуса кровеносных сосудов человека и млекопитающих, способен также оказывать влияние на биологические ритмы. Это влияние объясняется непосредственными эффектами данного пептида на уровне нейронов супрахиазматического ядра.*

**Ключевые слова:** вазопрессин, супрахиазматическое ядро гипоталамуса, реабсорбция, иммуннотоксичность, осморорецепторы, биологические ритмы, спайковое кодирование информации.

\* Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 16-44-630632-р\_а.

**Введение.** Супрахиазматическое ядро гипоталамуса (СХЯ) является главным циркадианным осциллятором у млекопитающих и человека, оно отвечает за многочисленные суточные биологические ритмы сна и бодрствования, пищевого поведения, гормональной секреции. Настройка СХЯ происходит фотически и нефотически. Нефотическая настройка осуществляется при участии нейропептидов. Нейропептиды, оказывающие влияние на функциональную активность нейронов СХЯ, различаются степенью участия в синхронизации циркадианного осциллятора. Среди нейропептидов клеток супрахиазматического ядра млекопитающих и человека наиболее распространенным является аргинин-вазопрессин. Данное вещество характеризуется полифункциональностью, плейотропностью. В спектре его функциональной активности наиболее изучены стимуляция реабсорбции воды в почках, тонуса кровеносных сосудов, регуляция агрессивного поведения и памяти млекопитающих [1]. Главными местами продукции вазопрессина являются супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса, откуда пептид транспортируется по аксонам в заднюю долю гипофиза и далее секреторируется в кровь. Первые нейроны, продуцирующие вазопрессин, были выявлены в дорсомедиальном отделе СХЯ человека, при этом пространственное распределение вазопрессинергических клеток в этом ядре соответствовало их локализации у грызунов [2–5]. Впоследствии аналогичные особенности были описаны у мРНК аргинин-вазопрессина в нейронах СХЯ человека [6, 7]. Дальнейшие исследования показали существование выраженного ритма продукции вазопрессина нейронами СХЯ в пределах 24-часового суточного цикла [8]. Благодаря иммунохимическому анализу тканей мозга, проведенному Нидерландским институтом неврологии, удалось выявить максимальное и минимальное количество нейронов, иммунореактивных к вазопрессину, в мозге человека в разное время суток. Оказалось, что если доноры умирали в дневные часы (10.00–18.00), то СХЯ содержало в 1,8 раза больше иммунореактивных к вазопрессину нейронов, чем у доноров, умерших в ночное время

(22.00–06.00). Пиковые значения продукции вазопрессина наблюдались ранним утром (06.00–10.00). Кроме данных о количестве вазопрессинергических нейронов в различные периоды дня и ночи, была также получена информация о сезонных изменениях их значений. Было показано, что наличие вазопрессинергических нейронов в СХЯ максимально в начале осени и минимально в конце весны и начале лета. При этом межиндивидуальные различия в количестве вазопрессин-иммунореактивных нейронов в осеннем периоде были в три раза выше, чем в весеннем и летнем.

В исследованиях *in vivo*, выполненных на животных, установлено, что вазопрессинергические структуры СХЯ имеют выраженный суточный ритм, проявляющийся в ритмическом синтезе и ритмическом высвобождении вазопрессина, а также в суточных колебаниях количества нейронов, экспрессирующих вазопрессин. Одним из важнейших физиологических результатов этих изменений являются суточные колебания концентрации производных кортикостерона в плазме. Причиной последнего является непосредственная связь между высвобождением вазопрессина из окончаний нейронов СХЯ, расположенных в дорсомедиальном гипоталамусе, и механизмами контроля суточного ритма активности гипоталамо-гипофизарной оси надпочечников [9]. Ритм продукции вазопрессина у крыс в СХЯ обеспечивает низкие уровни циркуляции кортикостерона в течение первой половины светового периода [10]. Циклическое снижение продукции вазопрессина в СХЯ служит предпосылкой для ежедневного роста кортикостерона плазмы в периоде до начала ночной локомоторной активности у крыс [11]. Продукция кортикостероидов в надпочечниках непосредственно регулируется кортикотропин-рилизинг гормоном, образующимся в паравентрикулярном ядре, однако индукции системного высвобождения адренкортикотропного гормона в плазму при прямом воздействии вазопрессина *in vitro* не происходит [12]. Интересно, что у дневных и ночных животных наблюдается приблизительно 12-часовая разница в моменте максимума концентрации кортикостерона в суточном цикле, несмотря на аналогичный

рост активности нейронов СХЯ и продукции вазопрессина у обеих групп животных в дневное время. Противоположный характер суточной динамики концентрации кортикостерона объясняют различиями в нейрохимическом фенотипе нейронов паравентрикулярного и дорсомедиального ядер, получающих эфферентные проекции из СХЯ: ГАМКергических – у ночных животных и глутаматергических – у дневных [13–15].

Дополнительные сведения о функциональной значимости суточных биоритмов СХЯ, в частности ритма продукции вазопрессина нейронами этого ядра, получены в наблюдениях за функциями вегетативной нервной системы, периферическими органами и тканями. Примером может служить важная роль симпатического отдела вегетативной нервной системы в контроле суточных ритмов высвобождения мелатонина из шишковидной железы [16, 17]. Еще одним примером являются случаи несоответствия между содержанием в плазме адренкортикотропного гормона и концентрацией кортикостерона, свидетельствующие о том, что вегетативная нервная система также может принимать участие в регуляции чувствительности коры надпочечников к адренкортикотропному гормону (АКТГ). Данное предположение подтверждается морфологическими исследованиями с применением метода трассировки вирусных маркеров из надпочечников в паравентрикулярное ядро и маркировки нейронов третьего порядка в СХЯ [18]. Функциональное значение этой мультисинаптической связи между СХЯ и корой надпочечников в формировании ежедневного биологического ритма высвобождения кортикостерона установлено при помощи комбинированного микродиализа [19]. Исходя из полученных данных сделано заключение о том, что СХЯ использует механизм контроля суточных гормональных ритмов посредством воздействия на нейроэндокринные нейроны и ткани-мишени через вегетативную нервную систему с целью модуляции их чувствительности.

Ритм продукции вазопрессина в СХЯ важен не только для контроля суточных ритмов активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, но и для регуляции гипота-

ламо-гипофизарно-гонадальной оси. Очевидно, что существует четкая связь между биологическими часами млекопитающих и некоторыми аспектами сексуального поведения. Оказалось, что ритмические изменения активности гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси необходимы для успешного воспроизводства потомства в определенные периоды суток. Готовность к воспроизводству потомства зависит от преовуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), а медиальная преоптическая область (МПО) содержит высокую концентрацию эстрогеновых рецепторов, необходимых для положительной обратной связи из СХЯ. Исходя из этих данных можно предположить, что СХЯ обеспечивает синхронизацию репродуктивных сигналов с циркадианным ритмом. Предыдущие анатомические исследования указывают на участие вазопрессина в иннервации МПО; эта иннервация, по всей вероятности, происходит из СХЯ, структуры которого не обладают непосредственной чувствительностью к половым гормонам [20, 21]. Установлено, что аксоны нейронов СХЯ, по видимому, использующие вазопрессин в качестве нейротрансмиттера, образуют синаптические контакты с клетками МПО, имеющими рецепторы эстрогенов [22, 23]. Кроме этого, в некоторых работах описана взаимосвязь между женским сексуальным поведением и наличием производных вазопрессина в СХЯ. Имеется предположение, что МПО функционирует как промежуточная область мозга для передачи суточной информации от СХЯ к гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси [24–26]. В исследованиях с использованием метода обратного микродиализа продемонстрировано, что увеличение уровня внеклеточной концентрации вазопрессина в МПО у животных может стимулировать выброс ЛГ [27]. Характерной особенностью вазопрессина является совпадение времени его экспрессии в СХЯ с ежедневным сигналом, получаемым от нейронов, стимулирующих выброс ЛГ [28]. Доказательства функциональной значимости циркадианной регуляции СХЯ традиционно добываются в экспериментах с локальным разрушением этого ядра у животных. Исчезновение у таких жи-

вотных каких-либо признаков суточных ритмов сопровождается снижением концентрации ЛГ до базального уровня и исчезновением физиологических флуктуаций уровня ЛГ. В этих условиях двухчасовое введение вазопрессина в МПО является достаточным для восстановления полного выброса ЛГ, сопоставимого с эстроген-индуцированным выбросом ЛГ у СХЯ-интактных животных как по форме, так и по амплитуде [29]. Поэтому высокая секреция вазопрессина в СХЯ и терминалях МПО, возникающая во время готовности к выбросу ЛГ, является циркадианным сигналом, необходимым для генерации биологических ритмов в репродуктивной системе [30, 31]. Еще одной группой клеток, получающих прямые и опосредованные проекции из СХЯ, является совокупность нейронов, продуцирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) [32, 33]. Циркадианная вариация интенсивности выделения вазопрессина из терминалей СХЯ, очевидно, является важным регуляторным сигналом для этих нейронов в отношении контроля нейроэндокринных ритмов. Структуры мозга, такие как дорсомедиальное ядро и МПО, отличающиеся богатством афферентных путей, позволяют интегрировать информацию, поступающую из различных систем организма, с целью окончательного формирования сигнала и отправки его к исполнительным нейронам. Кроме того, одновременное высвобождение вазопрессина из окончаний нейронов СХЯ в различных областях мозга может, например, уменьшить выраженность реакции стресса через нейроны одной области (паравентрикулярное ядро и дорсомедиальное ядро) и одновременно простимулировать сексуальную активность через нейроны другой области (МПО). Стимулирующее влияние вазопрессина СХЯ на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси проявляется параллельно с его ингибирующим влиянием на секрецию гормонов стресса. Для дальнейшего понимания физиологической роли и механизмов действия вазопрессина, образующегося в нейронах СХЯ, большой интерес представляют результаты отдельных работ, в которых показано его участие в регуляции продукции мелатонина в эпифизе и

образование глюкозы в печени, реализующиеся через структуры вегетативной нервной системы [34, 35].

В литературе имеются сведения о том, что вазопрессинергические структуры СХЯ подвержены значительным возрастным изменениям. Так, у людей в возрасте от 80 до 100 лет выявлено заметное снижение количества вазопрессинсодержащих нейронов в СХЯ; аналогичные изменения обнаружены у субъектов с некоторыми нарушениями психики [5]. Подобное снижение количества вазопрессина в СХЯ было отмечено также у стареющих экспериментальных животных [36, 37]. У пациентов с болезнью Альцгеймера уровень экспрессии вазопрессина в СХЯ также оказался сниженным [38]. В то же время для субъектов моложе 50 лет, как правило, характерен нормальный уровень продукции вазопрессина в СХЯ [39]. Проведенные недавно посмертные исследования демонстрируют, что снижение экспрессии вазопрессина в СХЯ человека статистически значимо коррелирует с нарушением суточных ритмов его активности [40]. Получены данные о том, что снижение иммунореактивности к вазопрессину при старении скорее является результатом снижения активности вазопрессинергических нейронов в СХЯ, чем результатом уменьшения их количества. Нейроны СХЯ могут быть реактивированы путем воздействия на них различными раздражителями. Восстановление амплитуды ритма активности нейронов при помощи циркадианного впрыска гормонов приводит к корректировке параметров поведенческих ритмов. Исследователям удалось увеличить количество клеток в СХЯ, продуцирующих вазопрессин, у очень старых крыс при помощи удлинения светового периода, а также предотвратить ухудшения, связанные с нарушениями поведенческих ритмов [41, 42]. Более того, в рандомизированном исследовании, выполненном на 189 пожилых людях, находившихся в 12 различных учреждениях по уходу за престарелыми людьми, долгосрочное лечение ярким светом (увеличение продолжительности светового периода суток) позволило в значительной степени купировать симптомы деменции и улучшить когнитивные показатели [43].

Уровень концентрации вазопрессина в СХЯ оказался сниженным более чем на половину у пациентов с первичной гипертензией, что свидетельствует о существенных изменениях на уровне циркадианных биологических часов при данной патологии [44]. У этих пациентов также выявлен двукратный рост количества нейронов паравентрикулярного ядра, продуцирующих кортикотропин-рилизинг гормон, и пятикратное увеличение в этом ядре мРНК этого гормона [45]. Повышенная активность нейронов паравентрикулярного ядра, продуцирующих кортикотропин-рилизинг гормон и непосредственно регулирующих активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также активность симпатической нервной системы, может служить ключевой причиной развития гипертензии. Один из механизмов, лежащих в основе повышенной активности ГнРГ у пациентов с гипертонической болезнью, может заключаться в снижении ингибирующего влияния СХЯ. В пользу данного предположения свидетельствуют результаты модельных исследований, выполненных на спонтанно гипертонивных крысах, у которых наблюдались изменения уровня электрической активности нейронов СХЯ и повышение в этом ядре продукции вазоактивного интестинального полипептида [46, 47]. В исследовании на 16 мужчинах с гипертонической болезнью изучали эффекты перорального приема мелатонина в количестве 2,5 мг в день за 1 ч до сна в течение 3 нед. В данных условиях зарегистрировано умеренное гипотензивное влияние мелатонина: систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось на 6 и 4 мм рт. ст. соответственно. Данный эффект мелатонина был краткосрочным, и после отмены лечения уровень артериального давления возвращался к исходным значениям [48]. Подобные исследования, однако, служат доказательством принципиальной возможности целенаправленного влияния на различные системы организма, а также модулирования суточных биоритмов и поведения через СХЯ.

Большой практический интерес для клиницистов представляют данные об увеличении числа нейронов СХЯ, иммунореактив-

ных к вазопрессину, уменьшении мРНК аргинин-вазопрессина и амплитуды ее суточной флуктуации, а также снижении продукции и высвобождения вазопрессина при депрессивных расстройствах [49]. Эти изменения происходят на фоне увеличения активности нейронов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Некоторыми исследователями в качестве возможного подхода к лечению депрессивных состояний предлагается целенаправленное изменение активности вазопрессинергических нейронов СХЯ у пациентов с такими расстройствами [50, 51].

Для понимания первостепенной функциональной значимости вазопрессинергических механизмов СХЯ для генерации и экспрессии циркадианных ритмов особую важность представляют результаты электрофизиологических и цитохимических исследований. Установлено, что почти одна треть нейронов СХЯ синтезирует вазопрессин, среди них существует доля нейронов (менее 40 %), которые могут локально воздействовать на активность соседних вазопрессинергических нейронов через специфические рецепторы вазопрессина V1a [52–55]. Исследования с применением микродиализа демонстрируют, что вазопрессин высвобождается внутри СХЯ из нервных окончаний расположенных здесь нейронов [56, 57]. Таким образом, в СХЯ существует плотная сеть пептидергических, в т.ч. вазопрессинергических синаптических контактов с клетками, содержащими тот же или другие пептидергические нейротрансмиттеры [58–61]. В ряде исследований было установлено, что в супраоптическом и паравентрикулярном ядре вазопрессин высвобождается из дендритов и крупноклеточных нейронов, аналогичный механизм может существовать для мелкоклеточных нейронов СХЯ [62, 63]. Вазопрессин, высвобождающийся из окончаний нейронов СХЯ, как правило, обладает возбуждающим действием, при этом реакции клеток-мишеней являются фазозависимыми и опосредуются рецепторами V1a. Большинство клеток реагируют на воздействие вазопрессина в течение субъективной ночи, меньшинство – во время субъективного дня. Получены данные о том, что вазопрессин усиливает амплитуду суточного

ритма в СХЯ. Напротив, в экспериментах *in vitro* на крысах Brattleboro с генетическим дефицитом вазопрессина выявлено уменьшение амплитуды ритма активности нейронов СХЯ [64]. По некоторым данным, вазопрессин не вызывает существенных фазовых сдвигов при прямом воздействии на СХЯ у крыс *in vitro* [65] или *in vivo* [66]. В целом эти данные указывают на то, что вазопрессин не является «единственным» выходным нейрохимическим сигналом СХЯ, но тем не менее играет важную роль в амплификации и синхронизации эндогенной ритмичности биологических часов.

**Цель исследования.** Изучение *in vitro* влияния аргинин-вазопрессина на параметры спайковой активности нейронов циркадианного осциллятора СХЯ.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на 28 крысах-самцах линии Вистар массой тела 80–140 г. Экспериментальный протокол был согласован с комиссией по биологической этике Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева. Крыс анестезировали уретаном (1,2 г/кг массы тела внутривенно) и декапитировали. С помощью вибратора готовили сагиттальные срезы гипоталамуса толщиной 300 мкм, включающие супрахиазматическое ядро. Во время регистрации срезы перфузировали искусственной цереброспинальной жидкостью с постоянной скоростью 1,5 мл/мин, регистрацию производили при температуре 27–30 °С. Спайковую активность нейронов регистрировали внеклеточно с помощью стеклянных микроэлектродов с диаметром кончика около 1 мкм. Сигнал от микроэлектрода усиливали, оцифровывали и подавали на персональный компьютер. Визуализацию сигнала, хранение и первичную обработку данных осуществляли с помощью программного пакета Spike 2 (CED, Великобритания).

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для сравнения значений исследуемых показателей в ходе экспериментальных воздействий с исходным состоянием использовали парный *t*-тест или ранговый тест Уилкоксона (в случае несоответствия распределения данных в выборках

нормальному). Нормальность распределения данных в выборках проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка, однородность дисперсий – с помощью теста Левена. Статистические данные, соответствующие нормальному распределению, представлены как средние арифметические  $\pm$  стандартные ошибки среднего. Изменения исследуемых параметров считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В СХЯ крыс линии Вистар *in vitro* выявлено 4 наиболее часто встречающихся типа активности: регулярный, нерегулярный, низкий и залповый [67]. На примере выборки из 65 нейронов СХЯ изучено влияние аппликаций 20 нМ аргинин-вазопрессина на частоту генерации спайков и параметры спайкового кодирования информации. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии вазопрессина на уровень активности значительного процента нейронов СХЯ. В целом такой тип реакций выявлен в 52,3 % случаев (34 нейрона из 65). У 35,4 % зарегистрированных нейронов (23 нейрона из 65) установлен регулярный тип активности. Характерным признаком данного типа активности была высокая частота генерации спайков, тогда как продолжительность межспайковых интервалов, напротив, была стабильно короткой. Аппликации вазопрессина привели к статистически значимому росту частоты генерации спайков у 5 из 23 нейронов данного типа. Наиболее часто встречающимся типом активности среди зарегистрированных клеток СХЯ был нерегулярный тип активности – 43,1 % нейронов (28 нейронов из 65). Данный тип нейронов характеризовался непостоянством межспайковых интервалов, многочисленными периодами высокочастотной активности с короткими паузами. Среди нейронов данного типа наблюдалось значительное количество стимулирующих реакций на воздействие вазопрессина – 18 из 28, в то же время в 3 случаях вазопрессин вызвал снижение частоты генерации спайков у клеток с нерегулярной активностью. Низкая активность была зарегистрирована в 13,8 % случаев (9 нейронов из 65). Основным признаком активности таких нейронов была низкая час-

тота генерации потенциалов действия (<0,35 спайков в секунду); кроме того, их активность характеризовалась наивысшей степенью нерегулярности продолжительности межспайковых интервалов. Среди нейронов с низким типом активности обнаружен наивысший процент стимулирующих ответов на воздействие вазопрессина – 8 из 9 нейронов. Самыми малочисленными оказались нейроны с залповой активностью, их количество составило всего 7,7 % (5 из 65). Данный тип активности определялся характерным чередованием периодов высокочастотных залпов и продолжительных пауз, длительность которых колебалась от нескольких секунд до минуты. При этом указанный тип активности характеризовался относительным постоянством продолжительности межспайкового интервала и наивысшим значением обоюдной информации, отражающей степень встречаемости повторяющихся деталей спайкового кода (дуплетов, триплетов, залпов и пр.). Среди 5 зарегистрированных нейронов с залповой активностью у 3 клеток зарегистрирован рост частоты генерации спайков в ответ на аппликацию вазопрессина.

Таким образом, реакции на аппликацию 20 нМ аргинин-вазопрессина в перфузионный раствор в основном заключались в повышении частоты генерации потенциалов действия. Данные реакции были выявлены у 52,3 % всех зарегистрированных нейронов. Противоположные реакции, проявляющиеся в виде снижения частоты генерации потенциалов действия, встречались редко, лишь в 4,6 % от общего числа зарегистрированных

нейронов. При этом такие реакции обнаруживались исключительно у клеток с нерегулярным типом активности. У 43,1 % нейронов СХЯ в условиях воздействия вазопрессина существенных изменений уровня спайковой активности выявлено не было.

В целом, при анализе реакций 65 нейронов СХЯ на 20 нМ вазопрессина зарегистрирован статистически значимый рост частоты генерации потенциалов действия – на  $0,70 \pm 0,18$  Гц ( $p < 0,001$ ), снижение степени нерегулярности генерации спайков, выразившееся в снижении энтропии распределения межспайковых интервалов на  $0,13 \pm 0,05$  бит ( $p = 0,011$ ), а также рост паттернинга спайкового кода, проявившийся в увеличении обоюдной информации между сопряженными межспайковыми интервалами, на  $0,035 \pm 0,017$  Гц ( $p = 0,031$ ).

**Заключение.** Таким образом, кроме хорошо известной гормональной активности, аргинин-вазопрессин обладает широким набором негормональных центральных эффектов, в механизмах реализации которых данный пептид, как правило, участвует в качестве нейромедиатора или нейромодулятора. Одной из важнейших сторон центральной негормональной активности вазопрессина является его непосредственное участие в регуляции функции циркадианных часов СХЯ. Полученные нами данные показывают, что аргинин-вазопрессин не только повышает уровень электрической активности нейронов биологических часов СХЯ, но и оказывает влияние на параметры спайкового кодирования информации, во многом определяющего особенности взаимодействия между нейронами.

### Литература

1. Moore R.Y., Lenn N.J. A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1972; 146: 1–9.
2. Gai W.P., Geffen L.B., Blessing W.W. Galanin immunoreactive neurons in the human hypothalamus: colocalization with vasopressin-containing neurons. *J. Comp. Neurol.* 1990; 298: 265–280.
3. Mai J.K., Kedziora O., Teckhaus L., Sofroniew M.V. Evidence for subdivisions in the human suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1991; 305: 508–525.
4. Moore R.Y. The organization of the human circadian rhythm. *Prog. Brain Res.* 1992; 93: 101–117.
5. Swaab D.F., Fliers E., Partiman T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain Res.* 1985; 342: 37–44.
6. Sukhov R.R., Walker L.C., Rance N.E., Price D.L., Young W.S. Vasopressin and oxytocin gene expression in the human hypothalamus. *J. Comp. Neurol.* 1993; 337: 295–306.

7. *Dai J.P., Swaab D.F., Buijs R.M.* Distribution of vasopressin and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) fibers in the human hypothalamus with special emphasis on suprachiasmatic nucleus efferent projections. *J. Comp. Neurol.* 1997; 383: 397–414.
8. *Hofman M.A., Swaab D.F.* Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of humans. *J. Biol. Rhythms.* 1993; 8: 283–295.
9. *Kalsbeek A., Buijs R.M., Van Heerikhuizen J.J., Arts M., Van Der Woude T.P.* Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Res.* 1992; 580: 62–67.
10. *Kalsbeek A., Van Heerikhuizen J.J., Wortel J., Buijs R.M.* A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V1 antagonist. *J. Neurosci.* 1996; 16: 5555–5565.
11. *Kalsbeek A., Van Der Vliet J., Buijs R.M.* Decrease of endogenous vasopressin release necessary for expression of the circadian rise in plasma corticosterone: a reverse microdialysis study. *J. Neuroendocrinol.* 1996; 8: 299–307.
12. *Buijs R.M., Van Eden C.G.* The integration of stress by the hypothalamus, amygdale and prefrontal cortex: balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. *Prog. Brain Res.* 2000; 126: 117–132.
13. *Kalsbeek A., Verhagen L.A., Schallij I., Foppen E., Saboureau M., Bothorel B., Buijs R.M., Pevet P.* Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 27: 818–827.
14. *Cuesta M., Clesse D., Pevet P., Challet E.* From daily behavior to hormonal and neurotransmitters rhythms: comparison between diurnal and nocturnal rat species. *Horm. Behav.* 2009; 55: 338–347.
15. *Dardente H., Menet J.S., Challet E., Tournier B.B., Pevet P., Masson-Pe'vet M.* Daily and circadian expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2004; 124: 143–151.
16. *Moore R.Y., Klein D.C.* Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Res.* 1974; 71: 17–33.
17. *Moore R.Y.* Neural control of the pineal gland. *Behav. Brain Res.* 1996; 73: 125–130.
18. *Buijs R.M., Wortel J., Van Heerikhuizen J.J., Feenstra M.G.P., Ter Horst G.J., Romijn H.J., Kalsbeek A.* Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11: 1535–1544.
19. *Jasper M.S., Engeland W.C.* Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinology.* 1994; 59: 97–109.
20. *Hoorneman E.M.D., Buijs R.M.* Vasopressin fiber pathways in the rat brain following suprachiasmatic nucleus lesioning. *Brain Res.* 1982; 243: 235–241.
21. *De Vries G.J., Buijs R.M., Sluiter A.A.* Gonadal hormone actions on the morphology of the vasopressinergic innervation of the adult rat brain. *Brain Res.* 1984; 298: 141–145.
22. *De La Iglesia H.O., Blaustein J.D., Bittman E.L.* The suprachiasmatic area in the female hamster projects to neurons containing estrogen receptors and GnRH. *Neuroreport.* 1995; 6: 1715–1722.
23. *Watson R.E., Langub M.C., Engle M.G., Maley B.E.* Estrogen-receptive neurons in the anteroventral periventricular nucleus are synaptic targets of the suprachiasmatic nucleus and peri-suprachiasmatic region. *Brain Res.* 1995; 689: 254–264.
24. *Sodersten P., Henning M., Melin P., Ludin S.* Vasopressin alters female sexual behaviour by acting on the brain independently of alterations in blood pressure. *Nature.* 1983; 301: 608–610.
25. *Sodersten P., De Vries G.J., Buijs R.M., Melin P.* A daily rhythm in behavioral vasopressin sensitivity and brain vasopressin concentrations. *Neurosci. Lett.* 1985; 58: 37–41.
26. *Sodersten P., Boer G.J., De Vries G.J., Buijs R.M., Melin P.* Effects of vasopressin on female sexual behavior in male rat. *Neurosci. Lett.* 1986; 69: 188–191.
27. *Palm I.F., Van Der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A.* The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent. *Brain Res.* 2001; 901: 109–116.
28. *Everett J.W., Sawyer C.H.* A 24-hour periodicity in the 'LH release apparatus' of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology.* 1950; 47: 198–218.
29. *Palm I.F., Van Der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A.* Vasopressin induces an LH surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesion of the suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience.* 1999; 93: 659–666.

30. *Funabashi T., Shinohara K., Mitsushima D., Kimura F.* Gonadotropin-releasing hormone exhibits circadian rhythm in phase with arginine-vasopressin in co-cultures of the female rat preoptic area and supra-chiasmatic nucleus. *J. Neuroendocrinol.* 2000; 12: 521–528.
31. *Miller B.H., Olson S.L., Levine J.E., Turek F.W., Horton T.H., Takahashi J.S.* Vasopressin regulation of the proestrous luteinizing hormone surge in wildtype and clock mutant mice. *Biol. Reprod.* 2006; 75: 778–784.
32. *Van Der Beek E.M., Horvath T.L., Wiegant V.M., Van Den Hurk R., Buijs R.M.* Evidence for a direct neuronal pathway from the suprachiasmatic nucleus to the gonadotropin-releasing hormone system: combined tracing and light and electron microscopic immunocytochemical studies. *J. Comp. Neurol.* 1997; 384: 569–579.
33. *Van Der Beek E.M., Wiegant V.M., Van Der Donk H.A., Van Den Hurk R., Buijs R.M.* Lesions of the suprachiasmatic nucleus indicate the presence of a direct vasoactive intestinal polypeptide-containing projection to gonadotrophin-releasing hormone neurons in the female rat. *J. Neuroendocrinol.* 1993; 5: 137–144.
34. *Kalsbeek A., Garidou M.L., Palm I.F., Van Der Vliet J., Simonneaux V., Pevet P., Buijs R.M.* Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 3146–3154.
35. *Kalsbeek A., Rijkers M., Vivien-Roels B., Pevet P.* Vasopressin and vasoactive intestinal peptide infused in the paraventricular nucleus of the hypothalamus elevate plasma melatonin levels. *J. Pineal. Res.* 1993; 15: 46–52.
36. *Roosendaal B., Van Gool W.A., Swaab D.F., Hoogendijk J.E., Mirmiran M.* Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging. *Brain Res.* 1987; 409: 259–264.
37. *Cayatanot F., Bentivoglio M., Aujard F.* Arginine-vasopressin and vasoactive intestinal polypeptide rhythms in the suprachiasmatic nucleus of the mouse lemur reveal aging-related alterations of circadian pacemaker neurons in a non-human primate. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: 902–910.
38. *Liu R.Y., Zhou J.N., Hoogendijk W.J.G., Van Heerikhuizen J., Kamphorst W., Unmehopa U.A., Hofman M.A., Swaab D.F.* Decreased vasopressin gene expression in the biological clock of Alzheimer disease patients with and without depression. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 59: 314–322.
39. *Hofman M.A., Swaab D.F.* Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain Res.* 1994; 651: 134–142.
40. *Harper D.G., Stopa E.G., Kuo-Leblanc V., McKee A.C., Asayama K., Volicer L., Kowall N., Satlin A.* Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain.* 2008; 131: 1609–1617.
41. *Witting W., Mirmiran M., Bos N.P.A., Swaab D.F.* Effect of light intensity on diurnal sleep-wake distribution in young and old rats. *Brain Res. Bull.* 1993; 30: 157–162.
42. *Lucassen P.J., Hofman M.A., Swaab D.F.* Increased light intensity prevents the age related loss of vasopressin-expressing neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1995; 693: 261–266.
43. *Riemersma-van der Lek R.F., Swaab D.F., Twisk J., Hol E.M., Hoogendijk W.J., Van Someren E.J.* Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 2642–2655.
44. *Goncharuk V.D., Van Heerikhuizen J.J., Dai J.P., Swaab D.F., Buijs R.M.* Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock. *J. Comp. Neurol.* 2001; 431: 320–330.
45. *Goncharuk V.D., van Heerikhuizen J., Swaab D.F., Buijs R.M.* Paraventricular nucleus of the human hypothalamus in primary hypertension: activation of corticotropin-releasing hormone neurons. *J. Comp. Neurol.* 2002; 443: 321–331.
46. *Peters R.V., Zoeller R.T., Hennessey A.C., Stopa E.G., Anderson G., Albers H.E.* The control of circadian rhythms and the levels of vasoactive intestinal peptide messenger RNA in the suprachiasmatic nucleus are altered in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1994; 639: 217–227.
47. *Avidor R., Eilam R., Malach R., Gozes I.* VIP-mRNA is increased in hypertensive rats. *Brain Res.* 1989; 503: 304–307.
48. *Scheer F.A., Van Montfrans G.A., Van Someren E.J., Mairuhu G., Buijs R.M.* Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2004; 43: 192–197.

49. Zhou J.N., Riemersma R.F., Unmehopa U.A., Hoogendijk W.J., Van Heerikhuizen J.J., Hofman M.A., Swaab D.F. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001; 58: 655–662.
50. Bakker J., Brand T., Van Ophemert J., Slob A.K. Hormonal regulation of adult partner preference behavior in neonatally ATD-treated male rats. *Behav. Neurosci.* 1993; 107: 480–487.
51. Swaab D.F., Slob A.K., Houtsmuller E.J., Brand T., Zhou J.N. Increased number of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of ‘bisexual’ adult male rats following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1995; 85: 273–279.
52. Ingram C.D., Ciobanu R., Coculescu I.L., Tanasescu R., Coculescu M., Mihai R. Vasopressin neurotransmission and the control of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Prog. Brain Res.* 1998; 119: 351–364.
53. Sofroniew M.V., Weindl A. Identification of parvocellular vasopressin and neurophysin neurons in the suprachiasmatic nucleus of a variety of mammals including primates. *J. Comp. Neurol.* 1980; 193: 659–675.
54. Moore R.Y., Speh J.C. GABA is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci. Lett.* 1993; 150: 112–116.
55. Madeira M.D., Andrade J.P., Lieberman A.R., Sousa N., Almeida O.F.X., Paula-Barbosa M.M. Chronic alcohol consumption and withdrawal do not induce cell death in the suprachiasmatic nucleus, but lead to irreversible depression of peptide immunoreactivity and mRNA levels. *J. Neurosci.* 1997; 17: 1302–1319.
56. Kalsbeek A., Buijs R.M., Engelmann M., Wotjak C.T., Landgraf R. In vivo measurement of a diurnal variation in vasopressin release in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1995; 682: 75–82.
57. Kubota M., Landgraf R., Wotjak C.T. Release of vasopressin within the rat suprachiasmatic nucleus: no effect of a V1/V2 antagonist. *Neuroreport*. 1996; 7: 1933–1936.
58. Van den Pol A.N., Gorcs T. Synaptic relationships between neurons containing vasopressin, gastrin-releasing peptide, vasoactive intestinal polypeptide, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus: dual ultrastructural immunocytochemistry with gold-substituted silver peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 1986; 252: 507–521.
59. Castel M., Feinstein N., Cohen S., Harari N. Vasopressinergic innervation of the mouse suprachiasmatic nucleus: an immuno-electron microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 1990; 298: 172–187.
60. Buijs R.M., Wortel J., Hou Y.X. Colocalization of gamma-aminobutyric acid with vasopressin, vasoactive intestinal peptide, and somatostatin in the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1995; 358: 343–352.
61. Romijn H.J., Sluiter A.A., Pool C.W., Wortel J., Buijs R.M. Evidence from confocal fluorescence microscopy for a dense, reciprocal innervation between AVP-, somatostatin-, VIP/PHI-, GRP-, and VIP/PHI/GRP-immunoreactive neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 1997; 9: 2613–2623.
62. Ludwig M., Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 126–136.
63. Castel M., Morris J., Belenky M. Non-synaptic and dendritic exocytosis from dense-cored vesicles in the suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport*. 1996; 7: 543–547.
64. Ingram C.D., Snowball R.K., Mihai R. Circadian rhythm of neuronal activity in suprachiasmatic nucleus slices from the vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Neuroscience*. 1996; 75: 635–641.
65. Hamada T., Shibata S., Tsuneyoshi A., Tominaga K., Watanabe S. Effect of somatostatin on circadian rhythms of firing and 2-deoxyglucose uptake in rat suprachiasmatic slices. *Am. J. Physiol.* 1993; 65: 1199–1204.
66. Albers H.E., Ferris C.F., Leeman S.E., Goldman B.D. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science*. 1984; 223: 833–835.
67. Инюшкин А.Н., Петрова А.А., Ткачева М.А., Инюшкина Е.М. Влияние нейропептида Y на спайковую активность нейронов супрахиазматического ядра крыс in vitro. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015; 101 (11): 1257–1269.

## ROLE OF ARGININE-VAZOPRESSIN IN REGULATION OF CIRCADIAN RHYTHM NEURONS OF SUPRACHIASMATIC HYPOTHALAMUS NUCLEUS

M.A. Tkacheva, E.M. Inyushkina, S.D. Karyan, A.N. Inyushkin

Samara National Research University, Samara, Russia

e-mail: tkachevara@mail.ru

Arginine-vasopressin is the most common neuropeptide in neurons of the suprachiasmatic nucleus of mammals, which acts as the main circadian oscillator. Vasopressinergic neurons of the suprachiasmatic nucleus undergo a daily rhythm: they grow in the daytime, but vasopressin production increases in the morning. This rhythm is important for cyclical daily regulation of hormonal hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes, and for the autonomic nervous system tonus. Vasopressinergic neurons of the suprachiasmatic nucleus are involved in the pathogenesis of various diseases, namely, arterial hypertension, and depressive states.

The objective of the study was to analyze the effect of arginine-vasopressin on neuronal electrical activity in a circadian oscillator.

**Materials and Methods.** The experiments were conducted *in vitro* on dead-end sections of male Wistar rats' hypothalamus. Electrophysiological method for microelectrode registration was used to study the effect of 20 nM vasopressin applications in the perfused solution on the parameters of the spike activity of suprachiasmatic nucleus neurons.

**Results.** Neurons with four different types of spike activity were found in the suprachiasmatic nucleus: irregular, regular, low and volatile. These types of activity differed in the frequency of action potentials, entropy distribution of inter-spike intervals, which is a measure of spike generation irregularity, and information between adjacent interspike intervals, reflecting the degree of spike code patterning. Vasopressin application caused an increase in neuronal activity (52.3 %). It was accompanied by a decrease in the entropy of inter-spike interval distribution and an increase in information between the adjacent interspike intervals. The obtained data indicate vasopressin influence on the parameters of spike information coding. The abovementioned reactions were found in 88.8% of neurons with low activity, 64.3 % of neurons with irregular activity, 60.0% of neurons with volatile activity and 21.7 % of neurons with regular activity. Only in 4.6 %, the reactions to vasopressin effects were accompanied by a decrease in the spike activity level.

**Conclusion.** The data obtained indicate that vasopressin, being one of the main regulators of osmotic pressure and blood vessel tonus in humans and mammals, is also able to influence biological rhythms. This influence is explained by the short-range effects of this peptide at the level of suprachiasmatic nucleus neurons.

**Keywords:** vasopressin, suprachiasmatic hypothalamus nucleus, reabsorption, immunocytochemistry, osmoreceptors, biological rhythms, spike information coding.

### References

1. Moore R.Y., Lenn N.J. A retinohypothalamic projection in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1972; 146: 1–9.
2. Gai W.P., Geffen L.B., Blessing W.W. Galanin immunoreactive neurons in the human hypothalamus: colocalization with vasopressin-containing neurons. *J. Comp. Neurol.* 1990; 298: 265–280.
3. Mai J.K., Kedziora O., Teckhaus L., Sofroniew M.V. Evidence for subdivisions in the human suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1991; 305: 508–525.
4. Moore R.Y. The organization of the human circadian rhythm. *Prog. Brain Res.* 1992; 93: 101–117.
5. Swaab D.F., Fliers E., Partiman T.S. The suprachiasmatic nucleus of the human brain in relation to sex, age and senile dementia. *Brain. Res.* 1985; 342: 37–44.
6. Sukhov R.R., Walker L.C., Rance N.E., Price D.L., Young W.S. Vasopressin and oxytocin gene expression in the human hypothalamus. *J. Comp. Neurol.* 1993; 337: 295–306.
7. Dai J.P., Swaab D.F., Buijs R.M. Distribution of vasopressin and vasoactive intestinal polypeptide (VIP) fibers in the human hypothalamus with special emphasis on suprachiasmatic nucleus efferent projections. *J. Comp. Neurol.* 1997; 383: 397–414.

8. Hofman M.A., Swaab D.F. Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of humans. *J. Biol. Rhythms*. 1993; 8: 283–295.
9. Kalsbeek A., Buijs R.M., Van Heerikhuizen J.J., Arts M., Van Der Woude T.P. Vasopressin-containing neurons of the suprachiasmatic nuclei inhibit corticosterone release. *Brain Res*. 1992; 580: 62–67.
10. Kalsbeek A., Van Heerikhuizen J.J., Wortel J., Buijs R.M. A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V1 antagonist. *J. Neurosci*. 1996; 16: 5555–5565.
11. Kalsbeek A., Van Der Vliet J., Buijs R.M. Decrease of endogenous vasopressin release necessary for expression of the circadian rise in plasma corticosterone: a reverse microdialysis study. *J. Neuroendocrinol*. 1996; 8: 299–307.
12. Buijs R.M., Van Eden C.G. The integration of stress by the hypothalamus, amygdala and prefrontal cortex: balance between the autonomic nervous system and the neuroendocrine system. *Prog. Brain Res*. 2000; 126: 117–132.
13. Kalsbeek A., Verhagen L.A., Scholij I., Foppen E., Saboureaux M., Bothorel B., Buijs R.M., Pevet P. Opposite actions of hypothalamic vasopressin on circadian corticosterone rhythm in nocturnal versus diurnal species. *Eur. J. Neurosci*. 2008; 27: 818–827.
14. Cuesta M., Clesse D., Pevet P., Challet E. From daily behavior to hormonal and neurotransmitters rhythms: comparison between diurnal and nocturnal rat species. *Horm. Behav*. 2009; 55: 338–347.
15. Dardente H., Menet J.S., Challet E., Tournier B.B., Pevet P., Masson-Pevet M. Daily and circadian expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nuclei of nocturnal and diurnal rodents. *Brain Res. Mol. Brain Res*. 2004; 124: 143–151.
16. Moore R.Y., Klein D.C. Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity. *Brain Res*. 1974; 71: 17–33.
17. Moore R.Y. Neural control of the pineal gland. *Behav. Brain Res*. 1996; 73: 125–130.
18. Buijs R.M., Wortel J., Van Heerikhuizen J.J., Feenstra M.G.P., Ter Horst G.J., Romijn H.J., Kalsbeek A. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. *Eur. J. Neurosci*. 1999; 11: 1535–1544.
19. Jasper M.S., Engeland W.C. Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinology*. 1994; 59: 97–109.
20. Hoorneman E.M.D., Buijs R.M. Vasopressin fiber pathways in the rat brain following suprachiasmatic nucleus lesioning. *Brain Res*. 1982; 243: 235–241.
21. De Vries G.J., Buijs R.M., Sluiter A.A. Gonadal hormone actions on the morphology of the vasopressinergic innervation of the adult rat brain. *Brain Res*. 1984; 298: 141–145.
22. De La Iglesia H.O., Blaustein J.D., Bittman E.L. The suprachiasmatic area in the female hamster projects to neurons containing estrogen receptors and GnRH. *Neuroreport*. 1995; 6: 1715–1722.
23. Watson R.E., Langub M.C., Engle M.G., Maley B.E. Estrogen-receptive neurons in the anteroventral periventricular nucleus are synaptic targets of the suprachiasmatic nucleus and peri-suprachiasmatic region. *Brain Res*. 1995; 689: 254–264.
24. Sodersten P., Henning M., Melin P., Ludin S. Vasopressin alters female sexual behaviour by acting on the brain independently of alterations in blood pressure. *Nature*. 1983; 301: 608–610.
25. Sodersten P., De Vries G.J., Buijs R.M., Melin P. A daily rhythm in behavioral vasopressin sensitivity and brain vasopressin concentrations. *Neurosci. Lett*. 1985; 58: 37–41.
26. Sodersten P., Boer G.J., De Vries G.J., Buijs R.M., Melin P. Effects of vasopressin on female sexual behavior in male rat. *Neurosci. Lett*. 1986; 69: 188–191.
27. Palm I.F., Van Der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A. The stimulatory effect of vasopressin on the luteinizing hormone surge in ovariectomized, estradiol-treated rats is time-dependent. *Brain Res*. 2001; 901: 109–116.
28. Everett J.W., Sawyer C.H. A 24-hour periodicity in the ‘LH release apparatus’ of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology*. 1950; 47: 198–218.
29. Palm I.F., Van Der Beek E.M., Wiegant V.M., Buijs R.M., Kalsbeek A. Vasopressin induces an LH surge in ovariectomized, estradiol-treated rats with lesion of the suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience*. 1999; 93: 659–666.
30. Funabashi T., Shinohara K., Mitsushima D., Kimura F. Gonadotropin-releasing hormone exhibits circadian rhythm in phase with arginine-vasopressin in co-cultures of the female rat preoptic area and suprachiasmatic nucleus. *J. Neuroendocrinol*. 2000; 12: 521–528.

31. Miller B.H., Olson S.L., Levine J.E., Turek F.W., Horton T.H., Takahashi J.S. Vasopressin regulation of the proestrous luteinizing hormone surge in wildtype and clock mutant mice. *Biol. Reprod.* 2006; 75: 778–784.
32. Van Der Beek E.M., Horvath T.L., Wiegant V.M., Van Den Hurk R., Buijs R.M. Evidence for a direct neuronal pathway from the suprachiasmatic nucleus to the gonadotropin-releasing hormone system: combined tracing and light and electron microscopic immunocytochemical studies. *J. Comp. Neurol.* 1997; 384: 569–579.
33. Van Der Beek E.M., Wiegant V.M., Van Der Donk H.A., Van Den Hurk R., Buijs R.M. Lesions of the suprachiasmatic nucleus indicate the presence of a direct vasoactive intestinal polypeptide-containing projection to gonadotrophin-releasing hormone neurons in the female rat. *J. Neuroendocrinol.* 1993; 5: 137–144.
34. Kalsbeek A., Garidou M.L., Palm I.F., Van Der Vliet J., Simonneaux V., Pevet P., Buijs R.M. Melatonin sees the light: blocking GABA-ergic transmission in the paraventricular nucleus induces daytime secretion of melatonin. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 3146–3154.
35. Kalsbeek A., Rikkers M., Vivien-Roels B., Pevet P. Vasopressin and vasoactive intestinal peptide infused in the paraventricular nucleus of the hypothalamus elevate plasma melatonin levels. *J. Pineal. Res.* 1993; 15: 46–52.
36. Roozendaal B., Van Gool W.A., Swaab D.F., Hoogendijk J.E., Mirmiran M. Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging. *Brain. Res.* 1987; 409: 259–264.
37. Cayetanot F., Bentivoglio M., Aujard F. Arginine-vasopressin and vasointestinal polypeptide rhythms in the suprachiasmatic nucleus of the mouse lemur reveal aging-related alterations of circadian pacemaker neurons in a non-human primate. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: 902–910.
38. Liu R.Y., Zhou J.N., Hoogendijk W.J.G., Van Heerikhuize J., Kamphorst W., Unmehopa U.A., Hofman M.A., Swaab D.F. Decreased vasopressin gene expression in the biological clock of Alzheimer disease patients with and without depression. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2000; 59: 314–322.
39. Hofman M.A., Swaab D.F. Alterations in circadian rhythmicity of the vasopressin-producing neurons of the human suprachiasmatic nucleus (SCN) with aging. *Brain. Res.* 1994; 651: 134–142.
40. Harper D.G., Stopa E.G., Kuo-Leblanc V., McKee A.C., Asayama K., Volicer L., Kowall N., Satlin A. Dorsomedial SCN neuronal subpopulations subserve different functions in human dementia. *Brain.* 2008; 131: 1609–1617.
41. Witting W., Mirmiran M., Bos N.P.A., Swaab D.F. Effect of light intensity on diurnal sleep-wake distribution in young and old rats. *Brain Res. Bull.* 1993; 30: 157–162.
42. Lucassen P.J., Hofman M.A., Swaab D.F. Increased light intensity prevents the age related loss of vasopressin-expressing neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1995; 693: 261–266.
43. Riemersma-van der Lek R.F., Swaab D.F., Twisk J., Hol E.M., Hoogendijk W.J., Van Someren E.J. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 2642–2655.
44. Goncharuk V.D., Van Heerikhuize J.J., Dai J.P., Swaab D.F., Buijs R.M. Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock. *J. Comp. Neurol.* 2001; 431: 320–330.
45. Goncharuk V.D., van Heerikhuize J., Swaab D.F., Buijs R.M. Paraventricular nucleus of the human hypothalamus in primary hypertension: activation of corticotropin-releasing hormone neurons. *J. Comp. Neurol.* 2002; 443: 321–331.
46. Peters R.V., Zoeller R.T., Hennessey A.C., Stopa E.G., Anderson G., Albers H.E. The control of circadian rhythms and the levels of vasoactive intestinal peptide messenger RNA in the suprachiasmatic nucleus are altered in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res.* 1994; 639: 217–227.
47. Avidor R., Eilam R., Malach R., Gozes I. VIP-mRNA is increased in hypertensive rats. *Brain Res.* 1989; 503: 304–307.
48. Scheer F.A., Van Montfrans G.A., Van Someren E.J., Mairuhu G., Buijs R.M. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2004; 43: 192–197.
49. Zhou J.N., Riemersma R.F., Unmehopa U.A., Hoogendijk W.J., Van Heerikhuize J.J., Hofman M.A., Swaab D.F. Alterations in arginine vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus in depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001; 58: 655–662.
50. Bakker J., Brand T., Van Ophemert J., Slob A.K. Hormonal regulation of adult partner preference behavior in neonatally ATD-treated male rats. *Behav. Neurosci.* 1993; 107: 480–487.

51. Swaab D.F., Slob A.K., Houtsmuller E.J., Brand T., Zhou J.N. Increased number of vasopressin neurons in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of 'bisexual' adult male rats following perinatal treatment with the aromatase blocker ATD. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1995; 85: 273–279.
52. Ingram C.D., Ciobanu R., Coculescu I.L., Tanasescu R., Coculescu M., Mihai R. Vasopressin neurotransmission and the control of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Prog. Brain Res.* 1998; 119: 351–364.
53. Sofroniew M.V., Weindl A. Identification of parvocellular vasopressin and neurophysin neurons in the suprachiasmatic nucleus of a variety of mammals including primates. *J. Comp. Neurol.* 1980; 193: 659–675.
54. Moore R.Y., Speh J.C. GABA Is the principal neurotransmitter of the circadian system. *Neurosci. Lett.* 1993; 150: 112–116.
55. Madeira M.D., Andrade J.P., Lieberman A.R., Sousa N., Almeida O.F.X., Paula-Barbosa M.M. Chronic alcohol consumption and withdrawal do not induce cell death in the suprachiasmatic nucleus, but lead to irreversible depression of peptide immunoreactivity and mRNA levels. *J. Neurosci.* 1997; 17: 1302–1319.
56. Kalsbeek A., Buijs R.M., Engelmann M., Wotjak C.T., Landgraf R. In vivo measurement of a diurnal variation in vasopressin release in the rat suprachiasmatic nucleus. *Brain Res.* 1995; 682: 75–82.
57. Kubota M., Landgraf R., Wotjak C.T. Release of vasopressin within the rat suprachiasmatic nucleus: no effect of a V1/V2 antagonist. *Neuroreport.* 1996; 7: 1933–1936.
58. Van den Pol A.N., Gorcs T. Synaptic relationships between neurons containing vasopressin, gastrin-releasing peptide, vasoactive intestinal polypeptide, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the suprachiasmatic nucleus: dual ultrastructural immunocytochemistry with gold-substituted silver peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 1986; 252: 507–521.
59. Castel M., Feinstein N., Cohen S., Harari N. Vasopressinergic innervation of the mouse suprachiasmatic nucleus: an immuno-electron microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 1990; 298: 172–187.
60. Buijs R.M., Wortel J., Hou Y.X. Colocalization of gamma-aminobutyric acid with vasopressin, vasoactive intestinal peptide, and somatostatin in the rat suprachiasmatic nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1995; 358: 343–352.
61. Romijn H.J., Sluiter A.A., Pool C.W., Wortel J., Buijs R.M. Evidence from confocal fluorescence microscopy for a dense, reciprocal innervation between AVP-, somatostatin-, VIP/PHI-, GRP-, and VIP/PHI/GRP-immunoreactive neurons in the rat suprachiasmatic nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 1997; 9: 2613–2623.
62. Ludwig M., Leng G. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 126–136.
63. Castel M., Morris J., Belenky M. Non-synaptic and dendritic exocytosis from dense-cored vesicles in the suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport.* 1996; 7: 543–547.
64. Ingram C.D., Snowball R.K., Mihai R. Circadian rhythm of neuronal activity in suprachiasmatic nucleus slices from the vasopressin-deficient Brattleboro rat. *Neuroscience.* 1996; 75: 635–641.
65. Hamada T., Shibata S., Tsuneyoshi A., Tominaga K., Watanabe S. Effect of somatostatin on circadian rhythms of firing and 2-deoxyglucose uptake in rat suprachiasmatic slices. *Am. J. Physiol.* 1993; 265: 1199–1204.
66. Albers H.E., Ferris C.F., Leeman S.E., Goldman B.D. Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science.* 1984; 223: 833–835.
67. Inyushkin A.N., Petrova A.A., Tkacheva M.A., Inyushkina E.M. Vliyanie neuropeptida Y na spaykovuyu aktivnost' neyronov suprachiazmaticheskogo yadra krysa in vitro [The effect of neuropeptide Y on the neuronal spike activity in the suprachiasmatic rat nucleus in vitro]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova.* 2015; 101 (11): 1257–1269 (in Russian).

## 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.

**Адамчик Руслан Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Акимов Владимир Владимирович** – соискатель кафедры стоматологии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Андреев Владимир Павлович** – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник НИО (питания и водоснабжения); ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; e-mail: vpandreev@mail.ru.

**Андреев Константин Васильевич** – аспирант кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: pm.150291@yandex.ru.

**Андрянов Антон Игоревич** – кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, начальник НИО (питания и водоснабжения); ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны РФ; e-mail: vpandreev@mail.ru.

**Антонеева Инна Ивановна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

**Артеменков Алексей Александрович** – кандидат биологических наук, доцент кафедры теории и методики физической культуры и спорта; ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет»; e-mail: basis@live.ru.

**Бахтогаримов Ильдар Рамилевич** – студент 4 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: alekseeva\_nastia88@mail.ru.

**Буренкова Ирина Александровна** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: irina\_bur@list.ru.

**Веряскина Юлия Андреевна** – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник; ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН; e-mail: fl-31@mail.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.

**Воробьев Роман Иосифович** – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог палаты интенсивной терапии; КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи»; e-mail: elenavorobyova@yandex.ru.

**Генинг Снежанна Олеговна** – клинический ординатор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sgening@bk.ru.

**Дерябина Екатерина Владимировна** – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Долгова Динара Ришатовна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: monika\_rainbow@mail.ru.

**Захаров Алексей Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: masterhist@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.

**Инюшкин Алексей Николаевич** – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева»; e-mail: ainyushkin@mail.ru.

**Инюшкина Елена Михайловна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева»; e-mail: inyushkina@mail.ru.

**Исламова Назия Мидхатовна** – кандидат биологических наук, доцент; ГАПОУ «Набережно-челнинский медицинский колледж»; e-mail: islamovan.m@mail.ru.

**Иштуinov Радий Владимирович** – студент 4 курса медицинского факультета; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: alekseeva\_nastia88@mail.ru.

**Карян Сона Давидовна** – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева»; e-mail: sona.karyan@mail.ru.

**Кащенко Светлана Аркадьевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: masterhist@mail.ru.

**Киамова Надира Илгизаровна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры естественнонаучных дисциплин; Набережночелнинский филиал ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева-КАИ»; e-mail: nadira.kiamova@yandex.ru.

**Киреева Екатерина Михайловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: emkireeva@yandex.ru.

**Кометова Влада Владимировна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»; e-mail: vladakometova@gmail.com.

**Кондюрова Евгения Викторовна** – кандидат медицинских наук, зав. кафедрой стоматологии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: eva1342@yandex.ru.

**Машина Мария Владимировна** – аспирант кафедры инфекционных и кожно-венерических заболеваний; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mashina\_mv@mail.ru.

**Насырова Елена Юрьевна** – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: nasyrov2003@list.ru.

**Нестеров Алексей Сергеевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических заболеваний; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mashina\_mv@mail.ru.

**Ордянец Ирина Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: ordiyantc@mail.ru.

**Панченко Сергей Викторович** – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача; ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: yokod@mail.ru.

**Плахотская Жанна Вячеславовна** – научный сотрудник НИО (питания и водоснабжения); ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; e-mail: vrandreev@mail.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.

**Потатуркина-Нестерова Наталья Иосифовна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: microprofi@gmail.com.

**Приходько Максим Николаевич** – аспирант кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: pm.150291@yandex.ru.

**Родионов Валерий Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением патологии молочной железы; ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: dr.valery.rodionov@gmail.com.

**Романов Михаил Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: mdromanov@yandex.ru.

**Савичева Анна Михайловна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: ivanovaam@gmail.com.

**Сахипова Айым Гарипуллаевна** – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-невролог; ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова г. Самары; e-mail: simvol90@mail.ru.

**Симонова Жанна Георгиевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: pm.150291@yandex.ru.

**Слободенюк Татьяна Федоровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии; ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: slobod08@mail.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.

**Ташина Елена Андреевна** – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; e-mail: var.61@yandex.ru.

**Ткачева Маргарита Андреевна** – аспирант кафедры физиологии человека и животных; ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева»; e-mail: tkachevara@mail.ru.

**Тонеева Марина Александровна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: toneeva@rambler.ru.

**Торосян Маргарита Хачатуровна** – врач-онколог; ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска; e-mail: MXgirl@mail.ru.

**Хитрова Анастасия Сергеевна** – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: alekseeva\_nastia88@mail.ru.

**Чернышева Фанзиля Абузаровна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры философии и социально-политических дисциплин; ЧОУ ВО «Казанский инновационный университет им. В.Г. Тимирязова»; e-mail: h-chfa@mail.ru.

**Чигирева Инна Борисовна** – зам. министра; Министерство здравоохранения, семьи и социального благополучия Ульяновской области; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: inchy08@yandex.ru.

**Шабанов Петр Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии; ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ; e-mail: pdshabanov@mail.ru.

**Шарафутдинов Марат Гакифович** – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mgshar@mail.ru.

**Шарлаева Елена Анатольевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии, биохимии и биотехнологии; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: sharlaeva1@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