

ISSN 2227-1848



# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



№ 2  
—  
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 9.06.2018.  
Дата выхода в свет 9.06.2018.

Формат 60×84 1/8.  
Усл. печ. л. 17,6. Тираж 500 экз.  
Заказ № 84 /

# УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 2**

**2018**

**Главный редактор** – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
**Заместитель главного редактора** – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)  
**Заместитель главного редактора** – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)  
**Ответственный секретарь** – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

### Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)  
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)  
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)  
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)  
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)  
А.В. Жестков (Самара, Россия)  
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)  
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)  
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)  
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)  
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)  
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)  
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)  
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)  
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)  
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)  
М.М. Танащян (Москва, Россия)  
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)  
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)  
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

### Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)  
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)  
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)  
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)  
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)  
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)  
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)  
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)  
С.Г. Кривошеко (Новосибирск, Россия)  
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)  
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)  
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)  
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)  
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)  
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)  
В.В. Родионов (Москва, Россия)  
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)  
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)  
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)  
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)  
М.М. Филиппов (Киев, Украина)  
Р.М. Хайруллин (Ульяновск, Россия)  
Э. Хусуйин (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  
№ ФЦ77-47790, 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 9.06.2018.  
Date of the press 9.06.2018.

Format 60×84 1/8.  
Print. page 17,6.  
Circulation is 500 copies.  
Order No. 84 /

## ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

**№ 2**  
**2018**

**Editor-in-chief** – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
**Vice editor-in-chief** – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)  
**Vice editor-in-chief** – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)  
**Executive editor** – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

### Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)  
P.L. Antignani (Rome, Italia)  
E.S. Belozerov (St. Petersburg, Russia)  
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)  
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)  
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)  
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)  
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)  
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)  
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)  
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)  
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)  
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)  
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)  
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)  
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)  
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)  
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)  
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)  
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

### Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)  
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)  
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)  
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)  
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)  
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)  
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)  
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)  
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)  
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)  
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)  
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)  
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)  
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)  
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)  
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)  
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)  
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)  
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)  
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)  
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)  
R.M. Khayrullin (Ulyanovsk, Russia)  
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)  
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                                            |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА .....</b>                                                                                                                                                                                          | <b>8</b> |
| Рузов В.И., Алтынбаева Э.Н., Горячая М.Н.,<br>Костишко Б.Б., Арямкина О.Л., Низамова Л.Т., Тагирова Н.Т.<br>АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ<br>МЕМБРАНЫ ТРОМБОЦИТА ПРИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ .....           | 8        |
| Приходько М.Н., Приходько Л.О., Симонова Ж.Г.<br>ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ<br>В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....                                                                 | 14       |
| Макаров С.В., Смолькина А.В.,<br>Островский В.К., Анисимова С.В., Евсеев Р.М.<br>ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ<br>В ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНАХ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ.....                                         | 18       |
| Кукош М.В., Демченко В.И., Колесников Д.Л., Ветюгов Д.Е.<br>ЭТАПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ, ВЫЗВАННОЙ<br>ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....                                                                               | 26       |
| Хабарова А.В., Соцкая Я.А.<br>ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ<br>НА СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ<br>С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ВСЛЕДСТВИЕ<br>ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ..... | 32       |
| Степанова Р.Н.<br>ПРЕЭКЛАМПСИЯ, ЭКЛАМПСИЯ: ТЕРМИНОЛОГИЯ<br>И КЛАССИФИКАЦИИ.....                                                                                                                                            | 41       |
| Ордианц И.М., Дмитриева Е.В.,<br>Куулар А.А., Новгинов Д.С., Есенева Ф.М.<br>УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ<br>РЕЦЕПТОРОВ В ЭНДОМЕТРИИ ЖЕНЩИН, ПРИНИМАЮЩИХ<br>ТАМОКСИФЕН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ .....          | 47       |
| Цыганков П.В., Грошилин В.С.,<br>Мрыхин Г.А., Чернышова Е.В., Султанмурадов М.И.<br>ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ<br>ФИСТУЛОСКОПИИ ПРИ СЛОЖНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ<br>РЕКТАЛЬНЫХ СВИЩАХ.....                            | 53       |
| Абакумова Т.В., Генинг С.О., Федотова А.Ю.,<br>Мясникова Д.Ф., Антонеева И.И., Долгова Д.Р., Генинг Т.П.<br>СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ<br>НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ AP.....                           | 63       |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Мордяков А.Е., Чарышкин А.Л., Слесарева Е.В.,<br/>Шехтер А.Б., Руденко Т.Г., Дергунова Ю.А.</b><br>ОПЫТ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН<br>ДОНОРСКИХ УЧАСТКОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ .....                                | 70         |
| <b>Айрапетов Г.А., Воротников А.А., Коновалов Е.А., Чуков С.З.</b><br>СОЗДАНИЕ КАРТЫ ТОЛЩИНЫ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА<br>КОЛЕННОГО СУСТАВА ЧЕЛОВЕКА .....                                                                                              | 80         |
| <b>Мухамадеев И.С., Котельникова Л.П., Березина И.А.</b><br>МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ<br>ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯТИЗАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.....                                                                                      | 86         |
| <b>Пятин В.Ф., Широлапов И.В., Глазкова Е.Н.</b><br>ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ<br>В УСЛОВИЯХ НОВОГО МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ.....                                                                                 | 94         |
| <b>ФИЗИОЛОГИЯ.....</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>101</b> |
| <b>Яценко М.В., Каменек Л.К.</b><br>АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА<br>У СТУДЕНТОВ С ВЫСОКИМИ И НИЗКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ<br>УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ.....                                                                                | 101        |
| <b>Федорова О.И., Плешивцев А.И., Дронов С.В.</b><br>ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА<br>ЖЕНЩИН ПОД ВЛИЯНИЕМ ФИТНЕС-УПРАЖНЕНИЙ .....                                                                                                | 111        |
| <b>Рощина Л.В., Маркевич В.В.,<br/>Иванов С.М., Городничев Р.М., Челноков А.А.</b><br>ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И КРАТКОВРЕМЕННОЙ<br>ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА<br>НА ПАРАМЕТРЫ ВЫЗВАННЫХ МЫШЕЧНЫХ ОТВЕТОВ ЧЕЛОВЕКА..... | 121        |
| <b>ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ .....</b>                                                                                                                                                                                                                     | <b>129</b> |
| <b>Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Чурносков М.И.</b><br>АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs466639 ГЕНА RXRG<br>С ВОЗРАСТОМ МЕНАРХЕ У ЖЕНЩИН ЦЕНТРАЛЬНОГО<br>ЧЕРНОЗЕМЬЯ РОССИИ .....                                                                  | 129        |
| <b>Кормишина А.Е., Мизина П.Г., Слесарева Е.В., Кузнецова Т.И.</b><br>ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ГЛИНЫ<br>ЛЕЧЕБНОЙ «УНДОРОВСКОЙ» .....                                                                                                               | 137        |
| <b>СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>147</b> |

# CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                           |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>CLINICAL MEDICINE .....</b>                                                                                                                                                                                            | <b>8</b> |
| <b>Ruzov V.I., Altynbaeva E.N., Goryachaya M.N.,<br/>Kostishko B.B., Aryamkina O.L., Nizamova L.T., Tagirova N.T.</b><br>AGGREGATION ACTIVITY AND ELASTICITY OF THROMBOCYTE MEMBRANE<br>UNDER HYPERBARIC OXYGENATION..... | 8        |
| <b>Prikhod'ko M.N., Prikhod'ko L.O., Simonova Zh.G.</b><br>ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA<br>COMBINED WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY.....                                                    | 14       |
| <b>Makarov S.V., Smol'kina A.V., Ostrovsky V.K., Anisimova S.V., Evseev R.M.</b><br>PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN VITAL ORGANS<br>IN PANCREONECROSIS .....                                                                | 18       |
| <b>Kukosh M.V., Demchenko V.I., Kolesnikov D.L., Vetyugov D.E.</b><br>STEP-BY-STEP TREATMENT OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE CAUSED<br>BY CHOLELITHIASIS.....                                                                     | 26       |
| <b>Khabarova A.V., Sotskaya Ya.A.</b><br>INFLUENCE OF MODERN COMPLEX THERAPY ON CITOKINE BLOOD PROFILE<br>IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOL STEATOHEPATITIS CAUSED<br>BY INFECTIOUS MONONUCLEOSIS .....                        | 32       |
| <b>Stepanova R.N.</b><br>PRECELAMPSIA, ECLAMPSIA: TERMINOLOGY AND CLASSIFICATION .....                                                                                                                                    | 41       |
| <b>Ordians I.M., Dmitrieva E.V., Kuular A.A., Novginov D.S., Eseneeva F.M.</b><br>POSTMENOPAUSAL ESTROGEN AND PROGESTERONE EXPRESSION LEVEL<br>IN ENDOMETRIUM OF FEMALES UNDER TAMOXIFEN .....                            | 47       |
| <b>Tsygankov P.V., Groshilin V.S.,<br/>Mrykhin G.A., Chernyshova E.V., Sultanmuradov M.I.</b><br>EFFECTIVENESS OF MODIFIED FISTULOSCOPY IN COMPLEX<br>AND RECURRENT ANAL FISTULA .....                                    | 53       |
| <b>Abakumova T.V., Gening S.O., Fedotova A.Yu.,<br/>Myasnikova D.F., Antoneeva I.I., Dolgova D.R., Gening T.P.</b><br>GLUTATHIONE TREATMENT IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER<br>DURING AP COMBINATION CHEMOTHERAPY .....   | 63       |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Mordyakov A.E., Charyshkin A.L., Slesareva E.V.,<br/>Shekhter A.B., Rudenko T.G., Dergunova Yu.A.</b><br>LYMPHOTROPIC THERAPY IN TREATMENT OF DONOR SITE WOUNDS<br>IN PATIENTS WITH FULL-THICKNESS BURNS.....                                | 70         |
| <b>Airapetov G.A., Vorotnikov A.A., Konovalov E.A., Chukov S.Z.</b><br>MAKING A THICKNESS MAP OF THE HUMAN KNEE HYALIN CARTILAGE.....                                                                                                           | 80         |
| <b>Mukhamadeev I.S., Kotel'nikova L.P., Berezina I.A.</b><br>LOCAL TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME<br>AFTER LOWER LIMB REVASCULIZATION .....                                                                                                | 86         |
| <b>Pyatin V.F., Shirolapov I.V., Glazkova E.N.</b><br>DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL ACTIVATION PROCESSES<br>UNDER NEW METHOD OF MEDICAL REHABILITATION .....                                                                                        | 94         |
| <b>PHYSIOLOGY .....</b>                                                                                                                                                                                                                         | <b>101</b> |
| <b>Yatsenko M.V., Kamenek L.K.</b><br>ANALYSIS OF BRAIN FUNCTIONAL STATUS IN STUDENTS<br>WITH HIGH AND LOW RATES OF MENTAL ACTIVITY .....                                                                                                       | 101        |
| <b>Fedorova O.I., Pleshivtsev A.I., Dronov S.V.</b><br>INDIVIDUAL CHANGES OF FEMALE PHYSICAL STATUS<br>DURING FITNESS PROGRAMS .....                                                                                                            | 111        |
| <b>Roshchin L.V., Markevich V.V.,<br/>Ivanov S.M., Gorodnichev R.M., Chelnokov A.A.</b><br>EFFECT OF LONG-TERM ELECTRIC AND SHORT-TERM<br>ELECTROMAGNETIC STIMULATION OF SPINAL CORD ON PARAMETERS<br>OF CAUSED MUSCLE RESPONSE IN HUMANS ..... | 121        |
| <b>GENERAL BIOLOGY.....</b>                                                                                                                                                                                                                     | <b>129</b> |
| <b>Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Churnosov M.I.</b><br>ASSOCIATION OF POLYMORPHISM (rs466639) IN GENE <i>RXRG</i><br>WITH AGE AT MENARCHE IN WOMEN OF CENTRAL<br>BLACK EARTH REGION (RUSSIA) .....                                        | 129        |
| <b>Kormishina A.E., Mizina P.G., Slesareva E.V., Kuznetsova T.I.</b><br>EXAMINING SAFETY OF THERAPEUTIC CLAY "UNDOROVSKAYA" .....                                                                                                               | 137        |
| <b>INFORMATION ABOUT THE AUTHORS .....</b>                                                                                                                                                                                                      | <b>147</b> |



# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.111.7:615.835.3

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13984

## АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ И ЭЛАСТИЧНОСТЬ МЕМБРАНЫ ТРОМБОЦИТА ПРИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

В.И. Рузов<sup>1</sup>, Э.Н. Алтынбаева<sup>1</sup>, М.Н. Горячая<sup>1</sup>, Б.Б. Костишко<sup>1</sup>,  
О.Л. Арямкина<sup>1</sup>, Л.Т. Низамова<sup>1</sup>, Н.Т. Тагирова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн», г. Ульяновск, Россия

e-mail: viruzov@yandex.ru

*Цель работы – оценить характер изменений упруговязкостных свойств мембраны тромбоцита при гипербарической оксигенотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).*

*Материалы и методы. Обследовано 24 пациента со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте 52,9±11,5 года, соотношение мужчин и женщин 2:1. Исследовалось состояние спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, эластические свойства тромбоцитов по параметрам упруговязкостных свойств методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) клеточной мембраны тромбоцита человека при применении 5-дневного курса гипербарической оксигенации (ГБО) в режиме 1,2АТА по 40 мин в комплексной терапии ИБС.*

*Результаты. При ИБС диагностируются нормаагрегация (42 %) и нарушения тромбоцитарного звена гемостаза – гиперагрегация (33 %) и гипоагрегация (25 %). Применение курса ГБО-терапии у пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов сопровождалось снижением модуля упругости, что свидетельствует о повышении эластичности мембраны. Показатели упругости, рассчитанные по модулю Юнга, после курса лечения методом ГБО достоверно уменьшались у мужчин и увеличивались у женщин.*

*Выводы. Разработка на основе АСМ методики оценки функциональной активности тромбоцитов позволит выявлять структурную модификацию поверхности мембраны клетки на самых ранних этапах их активации.*

**Ключевые слова:** гипербарическая оксигенация, атомно-силовая микроскопия, агрегация тромбоцитов.

**Введение.** Известно, что состояние мембраны определяет реологические свойства клеток крови, а изменения молекулярной организации мембраны тромбоцитов можно рассматривать в качестве патогенетического звена тромбоцитарного каскада. Структурная модификация липидного компонента клеточных мембран проявляется конформацией встроенных в них белков [1, 2], а результатом структурной модификации фосфолипидного компонента мембраны тромбоцитов является повышение микровязкости липидной фазы.

В настоящее время доказана важнейшая роль гомеостаза, в т.ч. тромбоцитарного звена, в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) [3–5]. Активация тромбоцитов является ключевым звеном патогенеза не только хронического процесса, но и острых коронарных синдромов и во многом определяет выраженность нарушений коронарного кровотока и перегрузки миокарда [6–9].

В клинической практике для коррекции ишемических и гипоксических состояний широкое применение находит лечение мето-



дом гипербарической оксигенации (ГБО) [10], механизм действия которой заключается в увеличении кислородной емкости крови за счет дополнительного растворения кислорода в плазме в результате повышения парциального давления кислорода во вдыхаемой газовой смеси вследствие увеличения общего барометрического давления внешней среды обитания. Незначительное пресыщение тканей организма воздушной средой при гипербарии вызывает легко компенсируемую гипокоагуляцию в результате медленного образования тромбопластина и тромбина, а также снижения его активности. При воздействии гипербарического кислорода снижаются коагуляционные свойства крови, уменьшаются агрегаты тромбоцитов при их исходном повышении, количество тромбоцитов в периферической крови [11]. Однако характер ультраструктурных изменений тромбоцитов изучен недостаточно, а имеющиеся данные носят противоречивый характер. В качестве рабочей гипотезы было предположено, что изменения эластичности мембраны влияют на процессы агрегации тромбоцитов, которые состоят из структурных белков, определяющих механические свойства мембраны. При снижении эластичности и вязкости клеточной мембраны повышается показатель модуля Юнга, что отражается на ее жесткости [12].

**Цель исследования.** Оценить характер изменений упруговязкостных свойств мембраны тромбоцита при гипербарической оксигенотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы.** Обследовано 24 пациента со стабильной стенокардией II–III ФК в возрасте  $52,9 \pm 11,5$  года (соотношение мужчин и женщин 2:1), находящихся на стационарном лечении в ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн» в 2016–2017 гг. Диагноз верифицировался на основании стандартных критериев с применением всего комплекса лабораторных и инструментальных методов исследования. Все больные находились на стандартной базисной терапии с использованием бета-блокаторов, статинов, ингибиторов АПФ, аспирина в среднетерапевтических дозировках.

Пациенты дополнительно проходили курсы ГБО на барокамерах БЛКС 301М, 303МК (Россия) в режиме 1,2АТА. Проводилось 5 сеансов с длительностью воздействия 40 мин ежедневно.

Для исследования тромбоцитарного звена гемостаза забор крови (до и после курса ГБО-терапии) производился натощак из вены, при этом за сутки до проведения исследования исключалось употребление больными кофеиносодержащих и алкогольных напитков, жирных, острых, пряных блюд, специй и чеснока, курение, ограничивались физические и психоэмоциональные нагрузки. Кровь у пациента для исследования получалась самотеком из локтевой вены через иглу 19G непосредственно в пластиковую пробирку с антикоагулянтом (3,2 % цитрат натрия) в соотношении 1:9. Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы кровь центрифугировалась при 1000 об/мин в течение 18 мин.

У всех пациентов до и после 5-дневного курса ГБО исследовалась спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов при помощи 2-канального лазерного анализатора «Биола LA-230-2» (Россия) методом световой агрегометрии. Функциональное состояние тромбоцитов при оценке спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов расценивалось как гиперагрегация, гипоагрегация и нормагрегация, в связи с чем пациенты были рандомизированы на три группы: первая – пациенты с гиперагрегацией, вторая – с гипоагрегацией, третья – с нормагрегацией.

Упруговязкостные свойства клеточной мембраны тромбоцитов изучались методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) сканирующим зондовым микроскопом Solver P47-PRO (Nt-MDT, Россия) в контактном режиме с использованием кантилевера типа PNP-DB. С помощью модуля изометрического сжатия мембраны (модуль Юнга) с использованием модели Герца, характеризующего способность клетки к деформациям, возникающим при взаимодействии мембраны с вершиной микроскопического зонда, оценивалось состояние мембраны тромбоцитов [13].

Фактический материал обрабатывался при помощи пакета Statistics 10.0. В связи с малыми группами применялись непараметрические методы статистической обработки.

**Результаты.** Изучая исходные параметры тромбоцитарного звена гемостаза по оценке спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, установили, что более чем в половине случаев (58 %) у больных ИБС диагностируются нарушения тромбоцитарного звена гемостаза в виде гипер- (33 %),

гипоагрегации (25 %) и менее чем в половине случаев (42 %) – нормагрегации.

Изучение влияния 5-дневного курса ГБО показало недостоверные изменения спонтанной агрегации тромбоцитов (табл. 1) в виде тенденции к снижению средних показателей. Одновременно отмечалась аналогичная направленность изменений при 0,1 и 1 мкмоль/л концентрации АДФ-индуцированной агрегации и увеличение показателей при концентрации 5,0 мкмоль/л АДФ.

Таблица 1

**Сравнительная оценка показателей агрегации и упругости тромбоцитов до и после лечения методом ГБО ( $M \pm Sd$ )**

| Показатель                                 | До ГБО            | После ГБО        | Критерий достоверности $p$ |
|--------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------|
| Спонтанная агрегация, отн. ед.             | 1,39 $\pm$ 0,44   | 1,20 $\pm$ 0,14  | >0,05                      |
| Спонтанная агрегация у мужчин, отн. ед.    | 1,46 $\pm$ 0,47   | 1,20 $\pm$ 0,14  | >0,05                      |
| Спонтанная агрегация у женщин, отн. ед.    | 1,16 $\pm$ 0,30   | 1,20 $\pm$ 0,17  | >0,05                      |
| 0,1 АДФ-индуцированная агрегация, отн. ед. | 1,63 $\pm$ 0,45   | 1,57 $\pm$ 0,64  | >0,05                      |
| 1,0 АДФ-индуцированная агрегация, отн. ед. | 3,42 $\pm$ 1,74   | 2,53 $\pm$ 1,58  | >0,05                      |
| 5,0 АДФ-индуцированная агрегация, %        | 36,61 $\pm$ 18,15 | 39,46 $\pm$ 14,3 | >0,05                      |
| Модуль Юнга, МПа                           | 0,78 $\pm$ 0,02   | 0,61 $\pm$ 0,22  | <0,05                      |
| Модуль Юнга при гиперагрегации, МПа        | 0,84 $\pm$ 0,19   | 0,42 $\pm$ 0,16  | <0,05                      |
| Модуль Юнга при гипоагрегации, МПа         | 0,74 $\pm$ 0,22   | 0,74 $\pm$ 0,04  | >0,05                      |
| Модуль Юнга при нормагрегации, МПа         | 0,71 $\pm$ 0,20   | 0,63 $\pm$ 0,24  | >0,05                      |
| Модуль Юнга у мужчин, МПа                  | 0,78 $\pm$ 0,21   | 0,54 $\pm$ 0,15  | <0,05                      |
| Модуль Юнга у женщин, МПа                  | 0,79 $\pm$ 0,16   | 0,85 $\pm$ 0,26  | >0,05                      |

Гендерная оценка средних значений спонтанной агрегации и модуля упругости до ГБО у мужчин и женщин не выявила значимых отличий ( $p > 0,05$ ). Однако, учитывая малую выборку пациентов женского пола, сделать окончательные выводы не представляется возможным.

Оценка изменений упруговязкостных свойств мембраны тромбоцитов в зависимости от их агрегационной активности показала, что применение курса ГБО-терапии у пациентов с повышенной агрегацией тромбоци-

тов сопровождалось достоверным снижением модуля упругости, что свидетельствует о повышении эластичности мембраны. У пациентов с нормагрегацией тромбоцитов после лечения методом гипербарической оксигенации отмечалась тенденция к снижению показателя упругости их мембраны. При гипоагрегации наблюдалось полное отсутствие динамики модуля Юнга.

При сравнении активности спонтанной агрегации тромбоцитов до и после 5-дневного курса ГБО выявлено недостоверное сниже-

ние показателей агрегации ( $p > 0,05$ ) на фоне снижения модуля Юнга ( $p < 0,05$ ).

Представляет интерес реакция спонтанной активации тромбоцитов у мужчин и женщин. Применение ГБО сопровождалось разнонаправленными изменениями в виде незначительного уменьшения агрегационной активности у мужчин ( $p > 0,05$ ) и ее увеличения у женщин ( $p > 0,05$ ). Показатели упругости (модуль Юнга) у пациентов со спонтанной агрегационной активностью после курса ГБО достоверно уменьшались у мужчин ( $0,78 \pm 0,21$  vs  $0,54 \pm 0,15$  МПа,  $p < 0,05$ ) и увеличивались у женщин ( $0,79 \pm 0,16$  vs  $0,85 \pm 0,26$  МПа,  $p > 0,05$ ), что может свидетельствовать о повышении жесткости мембраны у женщин ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Изменения функционально-метаболического состояния тромбоцитов, возникающие при ГБО, характеризовались снижением модуля упругости у мужчин с исходно повышенной спонтанной агрегацией. У пациентов с нормальной и сниженной функцией тромбоцитов достоверных изменений мембранной активности не наблюдалось, что, очевидно, связано с меньшей интенсификацией свободнорадикального окисления (СРО) липидов. Известно, что увеличение интенсивности СРО мембранно-форменных элементов крови сопровождается нарастанием активности фосфолипазы 2А, которая является мощным усилителем влияния свободнорадикальных процессов на компоненты биомембраны липидной природы и агрегацию тромбоцитов [14]. Известно, что накопление активных форм кислорода, вызывая окислительную модификацию белковых липидных молекул, нарушает структуру мембраны клетки. Мембранно-патологические процессы, в частности активация перекисного окисления липидов в клетках, в конечном итоге приводят к нарушению их целостности, что проявляется в их функциональной несостоятельности [15].

Одним из возможных механизмов влияния ГБО может являться активизация антиоксидативных ферментов, которые блокируют вызываемое перекисным окислением липидов изменение мембраны.

Исходя из вышеизложенного можно предположить, что ГБО выступает в качестве фактора, детерминирующего изменения мембраны тромбоцитов только при повышенной жесткости.

Логично предположить, что изменения эластичности мембраны сопровождаются изменениями в т.ч. рецепторного аппарата, определяющего процессы агрегации тромбоцитов, состоящих из белков, большинство из которых входят в состав цитоскелета и являются одновременно структурными белками, определяющими механические свойства мембраны.

**Заключение.** Результаты данного исследования демонстрируют, что гипербарическая оксигенация способствует повышению эластичности мембраны активированных тромбоцитов у мужчин, страдающих ИБС, а модуль упругости мембраны может быть использован в качестве маркера эффективности ГБО. Разработка на основе АСМ методики оценки функциональной активности тромбоцитов позволит обнаруживать структурную модификацию поверхности мембраны клетки на самых ранних этапах их активации. Рассматривая модуль упругости в качестве потенциального маркера патологического процесса, АСМ-диагностика даст возможность не только выявлять заболевание на ранних сроках развития, но и отслеживать эффективность коррекции в динамике [16]. Полученные результаты могут быть обоснованы целесообразности применения ГБО в указанных режимах для коррекции гиперреактивности тромбоцитов и тем самым расширения показаний для использования данного метода.

## Литература

1. Геннис Р. Биомембраны: молекулярная структура и функции: пер. с англ. Москва: Мир; 1997. 624.
2. Древаль В.И. Изменения липидного и белкового компонентов плазматических мембран при перекисном окислении липидов. Биохимия. 1986; 51 (9): 1562–1569.
3. Задюченко В.С. Изменения тромбоцитарного звена гемостаза у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 1989; (10): 51–54.

4. Никитина Н.М. Состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией. Взаимосвязь с гемореологическими нарушениями. Тромбоз, гемостаз и реология. 2002; (2): 33–37.
5. Salomaa V. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The AR-IC study. Atherosclerosis risk in communities study. Circulation. 1995; 91 (2): 284–290.
6. Зубаилов Д.А. Функции и диагностическое значение микровезикул в крови. Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: материалы 2-й Всероссийской (с международным участием) научной конференции. Москва; 2005: 109–110.
7. Шалаев С.В. Рекомендации по антитромбоцитарным вмешательствам в лечении и профилактике острых коронарных синдромов. Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии: сб. науч. тр. Омский научный вестник (прил.). 2003; 3 (24): 49–55.
8. Kamath S. Platelet activation: assessment and quantification. Eur. Heart J. 2001; 22 (17): 1561–1571.
9. Karim S. Cyclo-oxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. J. Biol.Chem. 1996; 271 (20): 12042–12048.
10. Mathieu D. Handbook of hyperbaric medicine. Springer Netherlands; 2006. 720.
11. Байдин С.А., Граменицкий А.Б., Рубинчик Б.А., ред. Руководство по гипербарической медицине. Москва: Медицина; 2008. 560.
12. Bukharaev A.A., Mozhanova A.A., Nurgazizov N.I., Ovchinnikov D.V. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by AFM. Physics of low-dimensional structures. 2003: 31–38.
13. Быков И.В. Развитие и автоматизация методов измерения рельефа и локальных свойств биологических объектов в атомно-силовой микроскопии: дис. ... канд. физ.-мат. наук. Москва; 2010.
14. Пьянов М.В. Роль оксидативного стресса в нарушении функционально-метаболического состояния форменных элементов крови при эндотоксикозе: дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2011.
15. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. Москва: Наука/Интерпериодика; 2001. 343.
16. Мороз В.В., Черныш А.М., Яминский А.В., Козлова Е.К., Киселев Г.А., Филонов А.С., Богущевич М.А., Гудкова О.Е. Перспективы применения методов атомно-силовой микроскопии в реаниматологии. Общая реаниматология. 2008; (4): 51–54.

## AGGREGATION ACTIVITY AND ELASTICITY OF THROMBOCYTE MEMBRANE UNDER HYPERBARIC OXYGENATION

V.I. Ruzov<sup>1</sup>, E.N. Altynbaeva<sup>1</sup>, M.N. Goryachaya<sup>1</sup>, B.B. Kostishko<sup>1</sup>,  
O.L. Aryamkina<sup>1</sup>, L.T. Nizamova<sup>1</sup>, N.T. Tagirova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital for War Veterans, Ulyanovsk, Russia

e-mail: viruzov@yandex.ru

*The aim of the work is to evaluate the changes in the elastic properties of the platelet membrane under hyperbaric oxygen therapy in patients with ischemic heart disease (IHD).*

*Materials and Methods. The authors examined twenty-four patients with stable angina (functional classes II – III), aged 52.9±11.5; male-to-female ratio was 2:1. They also examined spontaneous and ADP-induced platelet aggregation and the elastic properties of platelets by means of the atomic-force microscopy (AFM) of the human platelet cell membrane, using a 5-day course of hyperbaric oxygenation therapy (HOT) at 1.2ATA, 40 min. daily in complex IHD therapy.*

*Results. Patients with IHD demonstrate normal aggregation (42 %), platelet abnormalities in hemostasis, i.e. hyperaggregation (33 %) and hypoaggregation (25 %). The use of HOT in patients with increased platelet aggregation was accompanied by a decrease in the elastic modulus, which indicated the increase in membrane elasticity. The elastic indices after HOT, calculated according to Young's modulus, significantly decreased in men and increased in women.*

*Conclusion. The development of the AFM-based technique for evaluating functional activity of platelets allows us to detect a structural modification of the cell membrane surface at the earliest stages of their activation.*

**Keywords:** hyperbaric oxygenation, atomic force microscopy, platelet aggregation.

## References

1. Gennis R. *Biomembrany: molekulyarnaya struktura i funktsii* [Biomembranes – molecular structure and function]: translated from English. Moscow: Mir; 1997. 624 (in Russian).
2. Dreval' V.I. Izmeneniya lipidnogo i belkovogo komponentov plazmaticheskikh membran pri perekisnom okislenii lipidov [Changes in lipid and protein components of plasma membranes under lipid peroxidation]. *Biokhimiya*. 1986; 51 (9): 1562–1569 (in Russian).
3. Zadorichenko V.S. Izmeneniya trombotsitarnogo zvena gemostaza u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Changes in platelet hemostasis in patients with ischemic heart disease]. *Kardiologiya*. 1989; (10): 51–54 (in Russian).
4. Nikitina N.M. Sostoyanie antitrombogennoy aktivnosti sosudistoy stenki u bol'nykh stabilnoy stenokardiey vzaimosvyaz' s gemoreologicheskimi narusheniyami [The state of vascular wall antithrombogenic activity in patients with stable angina. Interrelation with haemorheological disorders]. *Tromboz gemostaz i reologiya*. 2002; (2): 33–37 (in Russian).
5. Salomaa V. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The AR-IC study. Atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 1995; 91 (2): 284–290.
6. Zubairov D.A. Funktsii i diagnosticheskoe znachenie mikrovezikul v krovi [Functions and diagnostic value of microvesicles in blood]. *Klinicheskaya gemostaziologiya i reologiya v serdechno-sosudistoy khirurgii: materialy 2-y Vserossiyskoy (s mezhdunarodnym uchastiem) nauchnoy konferentsii* [Clinical haemostasiology and rheology in cardiovascular surgery: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> All-Russian (with international participation) scientific conference]. Moscow; 2005: 109–110 (in Russian).
7. Shalaev S.V. Rekomendatsii po antitrombotsitarnym vmeshatelstvam v lechenii i profilaktike ostrykh koronarnykh sindromov [Recommendations on antiplatelet interventions in treatment and prevention of acute coronary syndromes]. Aktual'nye problemy gemostaziologii i endotelologii [Topical problems of hemostasiology and endotheliology]: sbornik nauchnykh trudov. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2003; 3 (24): 49–55 (in Russian).
8. Kamath S. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (17): 1561–1571.
9. Karim S. Cyclo-oxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (20): 12042–12048.
10. Mathieu D. *Handbook of hyperbaric medicine*. Springer Netherlands; 2006. 720.
11. Baydin S.A., Gramenitsky A.B., Rubinchik B.A. *Rukovodstvo po giperbaricheskoy meditsine* [Guide to hyperbaric medicine]. Moscow: Meditsina; 2008. 560 (in Russian).
12. Bukharaev A.A., Mozhanova A.A., Nurgazizov N.I., Ovchinnikov D.V. Measuring local elastic properties of cell surfaces and soft materials in liquid by AFM. *Physics of low-dimensional structures*. 2003: 31–38.
13. Bykov I.V. *Razvitie i avtomatizatsiya metodov izmereniya rel'efa i lokal'nykh svoystv biologicheskikh obektov v atomno-silovoy mikroskopii* [Development and automation of methods for measuring the relief and local properties of biological objects in atomic-force microscopy]: dis. kand. fiz.-mat. nauk. Moscow; 2010 (in Russian).
14. Pyanov M.V. *Rol' oksidativnogo stressa v narushenii funktsional'no-metabolicheskogo sostoyaniya formennykh elementov krovi pri endotoksikoze* [The role of oxidative stress in the functional and metabolic state of blood corpuscles in endotoxemia]: dis. kand. biol. nauk. Moscow; 2011 (in Russian).
15. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. *Okislitel'nyy stress. Biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow: Nauka/Interperiodika; 2001. 343 (in Russian).
16. Moroz V.V., Chernysh A.M., Yaminsky A.V., Kozlova E.K., Kiselev G.A., Filonov A.S., Bogushevich M.A., Gudkova O.E. Perspektivy primeneniya metodov atomno-silovoy mikroskopii v reanimatologii [Perspectives of atomic force microscopy in intensive-care medicine]. *Obschaya reanimatologiya*. 2008; (4): 51–54 (in Russian).

УДК 616.12-009.72:616.3  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13985

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М.Н. Приходько<sup>1</sup>, Л.О. Приходько<sup>2</sup>, Ж.Г. Симонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Киров, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия», г. Киров, Россия

e-mail: pm.150291@yandex.ru

*Цель* – оценить психологический и физический компоненты качества жизни больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией.

*Материалы и методы.* В исследование последовательно были включены 53 больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией. Диагноз ИБС был выставлен на основании алгоритмов диагностического поиска (руководство ESC, 2013) с учетом клинической картины, оценки неинвазивных тестов, а также на основании результатов коронароангиографии. Оценка качества жизни выполнялась при помощи опросника SF-36. Фактический материал, полученный при проведении исследований у всех изученных групп больных, обработан методом вариационной статистики.

*Результаты.* Больные стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией (n=53) были разделены на две группы в зависимости от половой принадлежности. I группа (n=31) – пациенты мужского пола. II группа (n=22) – пациенты женского пола. Депрессивные состояния, тревожные переживания и психическое неблагополучие в обеих группах оказались сопоставимы. Влияние боли на занятия повседневной деятельностью в значимо меньшей степени выявлено у больных I группы. Оценка больными своего состояния здоровья как более благоприятного в настоящее время и в перспективе при лечении оказалась лучшей среди больных I группы.

*Выводы.* Психологический компонент качества жизни больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией при оценке с помощью опросника SF-36 имеет значимо худшие показатели у женщин, что проявляется более выраженным снижением жизненной активности, ограничением социальных контактов, более неблагоприятным эмоциональным состоянием. Физический компонент качества жизни таких больных также имеет значимо худшие показатели у женщин, что проявляется более выраженным снижением физической активности, ограничением повседневной деятельности, заниженной оценкой состояния здоровья.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гастродуоденальная патология, атеросклероз, качество жизни.

**Введение.** Коморбидные состояния в настоящее время сохраняют приоритетные позиции в практическом здравоохранении. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто сочетаются с патологией желудочно-кишечного тракта, при этом данная коморбидность зачастую протекает без должного внимания со стороны как врача, так и пациента [1]. Комплексная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального статуса больных, основанная на его субъективном восприятии, обусловлена прежде всего оценкой качества жизни.

И, несомненно, важным показателем эффективности проводимой терапии является улучшение качества жизни [2]. Наиболее широко распространенным опросником для общей оценки качества жизни (КЖ) является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [3].

Своевременная оценка, прогнозирование и улучшение качества жизни больных являются не только важным, но и обязательным условием оптимизации терапии больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией.

**Цель исследования.** Оценить психологический и физический компоненты качества жизни больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией.

**Материалы и методы.** В исследование последовательно были включены 53 больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией (ГДП), проходивших плановое стационарное лечение в отделении кардиологии КОГБУЗ «Кировская ОКБ». Диагноз ИБС был выставлен на основании алгоритмов диагностического поиска (руководство ESC, 2013) с учетом клинической картины, оценки неинвазивных тестов (ВЭМ), а также на основании результатов коронароангиографии (КАГ). В плановом порядке при наличии показаний и согласия пациента с диагностической целью проводилась фиброгастродуоденоскопия. У всех пациентов было проведено исследование клинических и биохимических показателей крови, выполнены ВЭМ, КАГ, суточная запись ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД, эхокардиоскопия на аппарате ACUSON 128XP-10C. Оценка качества жизни выполнялась при помощи опросника SF-36. Фактический материал, полученный при проведении исследований у всех изученных групп больных, обработан методом вариационной статистики.

**Результаты.** Больные стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией ( $n=53$ ) были разделены на две группы в зависимости от половой принадлежности. I группа ( $n=31$ ) – это пациенты мужского пола. II группа ( $n=22$ ) – пациенты женского пола. При оценке психологического компонента качества жизни больных ( $n=53$ ) были выявлены следующие показатели по изучаемым шкалам: жизненная активность –  $45,3 \pm 1,9$  балла, социальное функционирование –  $60,8 \pm 2,8$  балла, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, –  $23,3 \pm 5,6$  балла, психическое здоровье –  $51,8 \pm 1,8$  балла.

Сравнительный анализ двух исследуемых групп показал, что снижение жизненной активности в большей степени выражено у больных II группы ( $n=22$ ) по сравнению с больными I группы ( $n=31$ ) ( $38,2 \pm 2,2$  против

$50,3 \pm 2,6$  балла,  $p < 0,05$ ). Более значимое ограничение социальных контактов, снижение уровня общения также отмечено во II группе больных в сравнении с I группой ( $52,3 \pm 3,5$  против  $66,9 \pm 3,8$  балла,  $p < 0,05$ ). Эмоциональное состояние, затрудняющее выполнение работы и другой повседневной деятельности, выражено в большей мере среди больных II группы в сравнении с I группой ( $9,1 \pm 6,3$  против  $33,3 \pm 8,0$  балла,  $p < 0,05$ ). Депрессивные состояния, тревожные переживания и психическое неблагополучие в обеих группах оказались сопоставимы.

При оценке физического компонента качества жизни у больных стабильной стенокардией ( $n=53$ ) нами были получены следующие данные по изучаемым шкалам: физическое функционирование –  $47,0 \pm 3,8$  балла, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, –  $16,5 \pm 4,4$  балла, интенсивность боли –  $46,2 \pm 2,7$  балла, общее состояние здоровья –  $42,5 \pm 1,9$  балла. Физическое функционирование, отражающее степень ограничения физических нагрузок при самообслуживании, ходьбе, подъеме по лестнице, переноске тяжестей, оказалось достоверно лучше в I группе ( $n=31$ ) по сравнению со II группой ( $n=22$ ) ( $57,3 \pm 4,7$  против  $32,5 \pm 5,0$  балла,  $p < 0,05$ ). Показатели ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность в виде работы и выполнения повседневных обязанностей), также были выше среди больных I группы в сравнении со II группой ( $25,0 \pm 6,9$  против  $4,5 \pm 2,7$  балла,  $p < 0,05$ ). Значимо меньшая степень влияния боли на занятия повседневной деятельностью выявлена у больных I группы в сравнении со II группой ( $54,0 \pm 3,6$  против  $35,1 \pm 3,1$  балла,  $p < 0,05$ ). Оценка больными своего состояния здоровья как более благоприятного в настоящее время и в перспективе при лечении оказалась лучшей среди больных I группы ( $47,3 \pm 2,5$  против  $35,7 \pm 2,6$  балла,  $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Улучшение качества жизни является крайне важной задачей лечения больных. В литературе имеются сведения, что сочетание ГДП и ИБС взаимно отягощают течение болезни, снижают качество и



прогноз жизни больных [4]. Сочетание кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологии включает ряд связанных и модифицирующих факторов, влияющих на звенья патогенеза [4]. Среди больных ИБС в сочетании с ГДП обнаружено более выраженное развитие атеросклеротического процесса, провоцируемое общими факторами риска [4]. Так, опубликованные результаты исследования 112 больных ИБС в сочетании с язвенной болезнью выявили более выраженное представительство факторов риска атеросклероза (в т.ч. избыточной массы тела и ожирения) в сравнении с больными изолированной ИБС [4]. Воспалительный процесс в гастродуоденальной зоне сопровождается выработкой воспалительных цитокинов, которые способствуют прогрессированию атеросклероза [5]. У больных хроническими формами ИБС, ассоциированными с гастродуоденальной патологией, обнаруживаются более высокие уровни маркеров воспалительной реакции независимо от варианта ГДП и чаще имеет место перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, что свидетельствует о менее благоприятном течении и прогнозе ИБС [4–6]. В литературе имеются данные анкетирования больных острым коронарным синдромом с гастродуоденопатией при помощи опросника SF-36, которые демонстрируют более выраженное снижение показателей самочувствия

и настроения, качества жизни по следующим параметрам: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, социальное функционирование – и повышение уровня ситуативной тревожности и депрессии [7].

Так, оценка качества жизни, являясь неотъемлемой частью диагностики больных с любой патологией, представляет на современном этапе бесспорное условие контроля эффективности проводимой терапии, а улучшение качества жизни становится главной целью лечения больного.

#### Выводы:

1. Психологический компонент качества жизни больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией при оценке с помощью опросника SF-36 имеет значимо худшие показатели у женщин, что проявляется более выраженным снижением жизненной активности, ограничением социальных контактов, более неблагоприятным эмоциональным состоянием.

2. Физический компонент качества жизни больных стабильной стенокардией в сочетании с гастродуоденальной патологией также имеет значимо худшие показатели у женщин, что проявляется более выраженным снижением физической активности, ограничением повседневной деятельности, заниженной оценкой состояния здоровья.

#### Литература

1. Симонова Ж.Г., Мартусевич А.К., Тарловская Е.И. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и язвенной болезни гастродуоденальной зоны. Медицинский альманах. 2013; 28 (4): 115–118.
2. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научно-практическая ревматология. 2008; 1: 36–48.
3. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2000. 150.
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. 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.
6. Павлов О.Н. Морфологические особенности хронического гастродуоденита у больных ишемической болезнью сердца. Медицинский альманах. 2012; 1: 68–71.
7. Мазурова О.В., Сапожников А.Н., Разин В.А., Гимаев Р.Х., Серякова А.М. Факторы риска развития деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и качество жизни у больных с острым коронарным синдромом. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 1: 44–49.

## ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA COMBINED WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY

M.N. Prikhod'ko<sup>1</sup>, L.O. Prikhod'ko<sup>2</sup>, Zh.G. Simonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Ministry of Health, Kirov, Russia;

<sup>2</sup>Vyatka State Agricultural Academy, Kirov, Russia

e-mail: pm.150291@yandex.ru

*The goal of the paper is to assess psychological and physical components of the quality of life in patients with stable angina combined with gastroduodenal pathology.*

*Materials and Methods.* The study included 53 patients with stable angina combined with gastroduodenal pathology. Patients were diagnosed with IHD in accordance with search algorithms (ESC guidelines, 2013), taking into account the clinical picture, evaluation of non-invasive tests, and coronary angiography. The quality of life was evaluated using the SF-36 questionnaire. The factual material obtained from all groups during the trial was processed by means of variation statistics.

*Results.* Patients with stable angina combined with gastroduodenal pathology (n=53) were divided into two groups, depending on sex. Group I (n=31) consisted of male patients, and group II (n=22) included female patients. Depressive states, anxiety and mental distress in both groups were comparable. The impact of pain on daily activities was significantly lower in Group I patients. Moreover, patients of the first group assessed their health status more favorably at the time being and in course of the long term treatment.

*Conclusion.* Women with stable angina combined with gastroduodenal pathology evaluated the psychological component of their quality of life much lower than man, using the SF-36 questionnaire. Women demonstrated decrease in vital activity, restriction of social contacts and more unfavorable emotional state. The physical component of the quality of life in women is significantly worse than in men. It is manifested by a greater decrease in physical activity, restriction in daily activities, and underestimation of their health status.

**Keywords:** ischemic heart disease, gastroduodenal pathology, atherosclerosis, quality of life.

### References

1. Simonova Zh.G., Martusevich A.K., Tarlovskaya E.I. Funktsional'noe sostoyanie endoteliya u patsientov s sochetaniem ishemicheskoy bolezni serdtsa i yazvennoy bolezni gastroduodenal'noy zony [Functional state of the endothelium in patients with ischemic heart disease combined with peptic ulcer of the gastroduodenal zone]. *Medsitskiy al'manakh*. 2013; 28 (4): 115–118 (in Russian).
2. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorotskaya V.N. Populyatsionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 (rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya kachestva zhizni «MIRAZH») [Population indicators of quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of the multicenter study of the quality of life “MIRAGE”)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008; 1: 36–48 (in Russian).
3. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. *Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated; 2000. 150.
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 ischemic heart disease combined with peptic ulcer]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 1: 33–36 (in Russian).
5. 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 combined with gastroduodenal pathology]. *Vyatskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 23–26 (in Russian).
6. Pavlov O.N. Morfologicheskie osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Morphological characteristics of chronic gastroduodenitis in patients with ischemic heart disease]. *Medsitskiy al'manakh*. 2012; 1: 68–71 (in Russian).
7. Mazurova O.V., Sapozhnikov A.N., Razin V.A., Gimaev R.Kh., Seryakova A.M. Faktory riska razvitiya destruktivnykh porazheniy slizistoy obolochki zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki i kachestvo zhizni u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Risk factors for the development of destructive lesions in the mucous membrane of the stomach and duodenum and the quality of life in patients with acute coronary syndrome]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2015; 1: 44–49 (in Russian).

УДК 616.33-036.8

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13986

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ОРГАНАХ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

С.В. Макаров, А.В. Смолькина, В.К. Островский,  
С.В. Анисимова, Р.М. Евсеев

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

e-mail: smolant1@yandex.ru

*Цель – изучить патоморфологические изменения в жизненно важных органах у умерших больных в зависимости от своевременности получения ими медицинской помощи и состояния поджелудочной железы, выражавшегося в виде асептического (жирового и геморрагического) и септического панкреонекроза.*

*Материалы и методы. С 2010 по 2017 г. на основе патологоанатомических исследований, проведенных в Ульяновском областном бюро судебно-медицинской экспертизы, изучались патоморфологические изменения в жизненно важных органах у 55 пациентов, умерших от панкреонекроза, прошедших и не прошедших стационарное лечение от него.*

*Результаты. Отек с вклиниванием головного мозга отмечался только у больных с геморрагическим панкреонекрозом (7 случаев). Это указывает на различие механизмов деструктивного воздействия на мозг при различных формах панкреонекроза. Увеличение данного показателя у пациентов, не прошедших стационарное лечение, свидетельствует о неблагоприятном исходном фоне, способствующем развитию панкреонекроза без проводимой интенсивной терапии.*

*Выводы. Среди причин смерти в сравниваемых группах исследования на первом месте стоит геморрагический панкреонекроз. Картина патоморфологических изменений в жизненно важных органах зависит от формы панкреонекроза. При всех формах заболевания в жизненно важных органах выявляются патоморфологические изменения, сопровождающиеся некробиозом, что необходимо учитывать при обследовании и лечении пациентов. При геморрагическом панкреонекрозе отек головного мозга зачастую приводил к развитию вклинения продолговатого мозга у пациентов как прошедших, так и не прошедших стационарное лечение. Преобладание этого осложнения в группе умерших, не лечившихся в стационаре, указывает на первичность воздействия факторов деструкции поджелудочной железы на головной мозг и более неблагоприятное состояние организма у пациентов без проведения интенсивной терапии.*

*Кроме того, у пациентов с септическим панкреонекрозом, прошедших стационарное лечение, патоморфологические изменения миокарда часто расценивались как миокардит с элементами некробиоза.*

**Ключевые слова:** панкреонекроз, патоморфологические изменения, жизненно важные органы.

**Введение.** В последние десятилетия абсолютное и относительное число больных острым панкреатитом постоянно растет, показатель заболеваемости увеличивается преимущественно за счет группы неоперированных больных [1–3]. При этом этиология панкреатита может быть различной: от алкогольного до вторичного при сочетанной травме. В настоящее время в структуре гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости преобладает панкреонекроз [4–8], который в 48–58 % случаев является причиной смерти от данного типа заболе-

ваний [9, 10]. Патоморфогенетические особенности жирового и геморрагического панкреонекроза, по мнению ряда исследователей, дают основания рассматривать их как самостоятельные морфофункциональные единицы, что необходимо учитывать при разработке эффективных методов лечения [11–14].

**Цель исследования.** Изучить патоморфологические изменения в жизненно важных органах у умерших пациентов в зависимости от своевременности получения ими медицинской помощи и состояния поджелудочной

железы, выражавшегося в виде асептического (жирового и геморрагического) и септического панкреонекроза.

**Материалы и методы.** Проведено сравнение патоморфологических изменений в жизненно важных органах у 55 больных, умерших от панкреонекроза, прошедших и не прошедших стационарное лечение от него. Патологоанатомические исследования осуществлены в Ульяновском областном бюро судебно-медицинской экспертизы с 2010 по 2017 г.

Исследование – ретроспективное. На основе анализа посмертных эпикризов Ульяновского областного бюро судебно-медицинской экспертизы были сформированы 2 основные группы умерших, получавших и не получавших до смерти стационарное лечение. Материалом исследования служили гистологические препараты жизненно важных органов (головного мозга, стенки сердца, легких, поджелудочной железы), полученные из архива Ульяновского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, общим количеством 275 шт. Стандартные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и по Ван-Гизону. Морфоскопическое исследование проводили, используя бинокулярный лабораторный микроскоп «Биомед-2» с увеличением 10×10 и 10×40. Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ позволил установить, что многие больные не обращались за медицинской помощью, и панкреонекроз в данном случае был патологоанатомической находкой.

Из всех умерших, подвергшихся исследованию, 22 (40 %) чел. получали стационарную помощь и умерли в стационаре, 33 (60 %) чел. через стационар не прошли, и показанием к судебно-медицинскому исследованию явилась их смерть на дому, без обращения за медицинской помощью.

Возраст умерших составлял от 24 до 86 лет, без достоверных различий между группами пациентов, получавших и не получавших медицинскую помощь в стационаре.

В структуре панкреонекроза преобладала его геморрагическая форма, она отмечалась у

29 (52,7 %) чел. У 5 (9,1 %) пациентов наблюдалась картина жирового панкреонекроза, у 21 (38,2 %) чел. – явления септического панкреонекроза.

В связи с поставленными задачами мы изучали изменения в жизненно важных органах, а именно в сердце, легких и головном мозге.

При исследовании препаратов сердца основные патологоанатомические изменения были выявлены в виде фрагментации и лизиса кардиомиоцитов с элементами некробиоза, гнойного миокардита, дистрофии кардиомиоцитов, их склероза, липоматоза. При этом наиболее частой патологоанатомической формой изменения кардиомиоцитов являлась дистрофия, которая сочеталась с элементами некробиоза различной степени выраженности. В целом изменения миокарда были полиморфными: фрагментация и лизис кардиомиоцитов с элементами некробиоза чаще имели очаговый характер и сочетались с дистрофией кардиомиоцитов; очаговый гнойный миокардит наблюдался одновременно с дистрофией кардиомиоцитов; липоматоз – также с дистрофией кардиомиоцитов. Склеротические изменения миокарда практически всегда сочетались со склерозом артериол, периваскулярным кардиосклерозом. У пациентов старшей возрастной группы склеротические изменения встречались чаще и оценивались в судебно-медицинском диагнозе в качестве сопутствующего заболевания как ишемическая болезнь сердца.

Из 22 чел., умерших в стационаре, у 11 (50,0 %) в препаратах поджелудочной железы наблюдалась картина геморрагического панкреонекроза, у 2 (9,1 %) – жирового панкреонекроза и у 9 (40,9 %) – септического панкреонекроза.

В группе умерших пациентов, прошедших стационарное лечение, дистрофия кардиомиоцитов выявлена у 9 больных с геморрагическим панкреонекрозом, у 2 чел. с жировым панкреонекрозом и у 6 чел. с септическим панкреонекрозом (табл. 1). Таким образом, у данных больных панкреонекрозом наиболее характерной формой патологоанатомических изменений сердца являлась дистрофия кардиомиоцитов.

Таблица 1

**Характер патоморфологических изменений миокарда при различных формах панкреонекроза у больных, прошедших стационарное лечение, абс. (%)**

| <b>Патоморфологические изменения</b> | <b>Геморрагический панкреонекроз, n=11</b> | <b>Жировой панкреонекроз, n=2</b> | <b>Септический панкреонекроз, n=9</b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Фрагментация и лизис с некробиозом   | 5 (45)                                     | -                                 | 1 (11)                                |
| Очаговый миокардит с некробиозом     | -                                          | -                                 | 5 (56)                                |
| Дистрофия                            | 9 (81)                                     | 2 (100)                           | 6 (78)                                |
| Склероз                              | 4 (36)                                     | 2 (100)                           | 3 (33)                                |
| Липоматоз                            | 1 (9)                                      | 1 (50)                            | -                                     |

У больных с септическим панкреонекрозом дистрофия кардиомиоцитов в 56 % случаев сочеталась с признаками очагового миокардита, лейкоцитарной инфильтрацией стромы и элементами некробиоза. У пациентов с геморрагическим панкреонекрозом в 45 % случаев выявлены очаговая фрагментация и миокардиоллизис с элементами некробиоза, сочетающиеся с признаками миокардита. Эти наблюдения указывают на то, что, во-первых, при панкреонекрозе в миокардиоцитах имеют место очаги некробиоза, и это необходимо учитывать при оценке результатов биохимического анализа крови, особенно показателей ферментов. Во-вторых, отмечается зависимость специфики деструктивного процесса в миокарде от первичности процесса деструкции поджелудочной железы.

У 1 умершего с жировым панкреонекрозом отмечались явления липоматоза и дистрофии миокарда на фоне выраженного кардиосклероза.

У 18 пациентов выявлена типичная картина нарушения микроциркуляции (спазм артериол, венозное полнокровие), у 3 чел. – неравномерное кровенаполнение всех отделов микроциркуляторного русла.

В 2 наблюдениях при геморрагическом панкреонекрозе, в 2 – при жировом и в 1 – при септическом отмечено изолированное

сочетание миокардиодистрофии с признаками выраженного кардиосклероза, но без признаков некробиоза мышечной ткани сердца. Данные изменения установлены в группе больных старше 60 лет.

При исследовании препаратов легочной ткани выявлены следующие характерные патологоанатомические изменения: альвеоларно-интерстициальный отек, отек легких с геморрагическим компонентом, признаки гнойного воспаления легких.

В группе пациентов, умерших от геморрагического панкреонекроза, отек легких с геморрагическим компонентом отмечен у 54 % больных, отек легких без геморрагического компонента – у 45 % больных и явления гнойного воспаления ткани легкого – у 1 больного (9 %). В группе с жировым панкреонекрозом выявлен альвеоларно-интерстициальный отек в 100 % случаев. У пациентов с септическим некрозом наиболее часто (56 %) встречался альвеоларно-интерстициальный отек легких, отек легких с геморрагическим компонентом отмечен в 44 % случаев, признаки гнойного воспаления легочной ткани – в 33 % (табл. 2). Таким образом, летальный исход при панкреонекрозе сопровождался развитием отека легких (82 %) и гнойно-воспалительными изменениями (18 %).

Таблица 2

**Характер патоморфологических изменений в легких при различных формах панкреонекроза у больных, прошедших стационарное лечение, абс. (%)**

| Патоморфологические изменения            | Геморрагический панкреонекроз, n=11 | Жировой панкреонекроз, n=2 | Септический панкреонекроз, n=9 |
|------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Отек с геморрагическим компонентом       | 6 (54)                              | -                          | 4 (44)                         |
| Альвеоларно-интерстициальный отек легких | 5 (45)                              | 2 (100)                    | 5 (56)                         |
| Гнойное воспаление ткани легкого         | 1 (9)                               | -                          | 3 (33)                         |

Геморрагический панкреонекроз и в несколько меньшей степени септический панкреонекроз спровоцировали развитие отека легких с геморрагическим компонентом (54 и 44 % случаев соответственно). Кроме того, септический панкреонекроз в 33 % случаев привел к развитию гнойно-воспалительных явлений в легких.

При исследовании препаратов ткани и оболочек мозга у 1 больного с септическим панкреонекрозом выявлен изолированный отек оболочек мозга (табл. 3). Отек оболочек и интерстиция головного мозга с дистрофией нейроцитов отмечен у 18 больных и примерно с одинаковой частотой при всех формах панкреонекроза. Отек мозга с вклиниванием в заты-

лочное отверстие наблюдался только в 2 случаях у больных с геморрагическим панкреонекрозом. У 1 больного с септическим панкреонекрозом обнаружены ишемические инфаркты в стволовом отделе головного мозга.

Из 33 больных панкреонекрозом, не прошедших стационарное лечение, в препаратах поджелудочной железы у 18 чел. наблюдалась картина геморрагического панкреонекроза, у 12 – септического и у 3 – жирового, что полностью подтверждалось судебно-медицинским диагнозом.

Патоморфологические изменения миокарда у не лечившихся в стационаре больных панкреонекрозом в зависимости от его формы представлены в табл. 4.

Таблица 3

**Патоморфологические изменения тканей головного мозга при различных формах панкреонекроза у больных, прошедших стационарное лечение, абс. (%)**

| Патоморфологические изменения                                 | Геморрагический панкреонекроз, n=11 | Жировой панкреонекроз, n=2 | Септический панкреонекроз, n=9 |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Отек оболочек мозга                                           | -                                   | -                          | 1 (11)                         |
| Отек оболочек и ткани головного мозга с дистрофией нейроцитов | 9 (82)                              | 2 (100)                    | 7 (78)                         |
| Отек с вклиниванием головного мозга                           | 2 (18)                              | -                          | -                              |
| Ишемические инфаркты головного мозга в стволовом отделе       | -                                   | -                          | 1 (11)                         |

Таблица 4

**Характер патоморфологических изменений миокарда при различных формах панкреонекроза у больных, не прошедших стационарное лечение, абс. (%)**

| Патоморфологические изменения   | Геморрагический панкреонекроз, n=18 | Жировой панкреонекроз, n=3 | Септический панкреонекроз, n=12 |
|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Фрагментация и лизис, некробиоз | 8 (44)                              | 1 (33)                     | 4 (33)                          |
| Дистрофия                       | 16 (89)                             | 18 (66)                    | 11 (92)                         |
| Склероз                         | 5 (28)                              | 1 (33)                     | 5 (42)                          |
| Липоматоз                       | -                                   | 1 (33)                     | -                               |

Следует указать, что у умерших больных с септическим панкреонекрозом, не прошедших стационарное лечение, не выявлено признаков миокардита. Лишь в некоторых микропрепаратах наблюдалась незначительная моноцитарная и лимфоцитарная инфильтрация. Тем не менее изменения в миокарде были расценены как токсическая миокардиопатия.

При исследовании препаратов легочной ткани больных с геморрагическим панкреонекрозом в подавляющем большинстве слу-

чаев (78 %) был выявлен геморрагический отек легких (табл. 5), что превышает соответствующий показатель в группе больных геморрагическим панкреонекрозом, лечившихся стационарно.

У пациентов с септическим панкреонекрозом наиболее часто встречающимся патоморфологическим изменением являлся отек легких с геморрагическим компонентом (58 %), при жировом панкреонекрозе – смешанный альвеолярно-интерстициальный отек (67 %).

Таблица 5

**Характер патоморфологических изменений в легких при различных формах панкреонекроза у больных, не прошедших стационарное лечение, абс. (%)**

| Патоморфологические изменения             | Геморрагический панкреонекроз, n=18 | Жировой панкреонекроз, n=3 | Септический панкреонекроз, n=12 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Отек легких с геморрагическим компонентом | 14 (78)                             | 1 (33)                     | 7 (58)                          |
| Альвеолярно-интерстициальный отек легких  | 3 (17)                              | 2 (67)                     | 5 (42)                          |
| Очаги пневмонии                           | -                                   | -                          | 1 (8)                           |
| Отсутствие отека                          | 1 (5)                               | -                          | -                               |

При исследовании препаратов ткани мозга и его оболочек у 30 умерших, не прошедших стационарное лечение, обнаружен выраженный отек головного мозга с дистрофи-

ей нейроцитов (табл. 6). У 5 из них отек мозга сопровождался вклиниением в затылочное отверстие. У всех 5 чел. отмечался геморрагический панкреонекроз.

Таблица 6

**Патоморфологические изменения тканей головного мозга при различных формах панкреонекроза у больных, не прошедших стационарное лечение, абс. (%)**

| Патоморфологические изменения       | Геморрагический панкреонекроз, n=18 | Жировой панкреонекроз, n=3 | Септический панкреонекроз, n=12 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Отек оболочек мозга                 | 1 (5)                               | 1 (33)                     | -                               |
| Отек оболочек и ткани мозга         | 12 (67)                             | 2 (67)                     | 11 (92)                         |
| Отек с вклиниванием головного мозга | 5 (28)                              | -                          | -                               |
| Ишемический инфаркт                 | -                                   | -                          | 1 (8)                           |

В группе больных с септическим панкреонекрозом, не прошедших лечение, отмечен случай ишемического инсульта. Такое же наблюдение было в группе пациентов с септическим панкреонекрозом, прошедших стационарное лечение.

Из всех 55 умерших, включенных в исследование, отек с вклиниванием головного мозга отмечался только у больных с геморрагическим панкреонекрозом. Таких наблюдений было 7: в группе пациентов, прошедших стационарное лечение, – 2, в группе пациентов, не прошедших стационарное лечение, – 5, т.е. в 2,5 раза больше. Вероятно, это указывает на различие механизмов деструктивного воздействия на мозг при различных формах панкреонекроза. Увеличение этого показателя у пациентов, не прошедших стационарное лечение, указывает на неблагоприятный исходный фон, способствующий развитию панкреонекроза без проводимой интенсивной терапии.

**Выводы:**

1. Основной формой панкреонекроза, приведшей к смерти больных, является геморрагический панкреонекроз.

2. Картина патоморфологических изменений в жизненно важных органах зависит от формы панкреонекроза.

3. При всех формах панкреонекроза в жизненно важных органах выявляются патоморфологические изменения, сопровождающиеся некробиозом, что необходимо учитывать при обследовании и лечении пациентов.

4. При геморрагическом панкреонекрозе отек головного мозга зачастую приводил к развитию вклинения продолговатого мозга у пациентов, как прошедших, так и не прошедших стационарное лечение. Преобладание этого осложнения в группе умерших, не прошедших стационарное лечение, указывает на первичность воздействия факторов деструкции поджелудочной железы на головной мозг и более неблагоприятное состояние организма у пациентов без проведения интенсивной терапии.

5. У пациентов с септическим панкреонекрозом, прошедших стационарное лечение, патоморфологические изменения миокарда часто расценивались как миокардит с элементами некробиоза.

**Литература**

1. Ермолов А.С., Смоляр А.Н., Шляховский И.А., Храменков М.Г. 20 лет неотложной хирургии органов брюшной полости в Москве. Хирургия. 2014; 5: 7–16.
2. Shah A.P., Mourad M.M., Bramhall S.R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. J. Inflamm. Res. 2018; 11: 77–85.
3. Wu B.U., Hwang J.Q., Gardner T.H., Repas K., Delee R., Yu S., Smith B., Banks P.A., Conwell D.L. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 9 (8): 710–717.
4. Zheng Y., Zhou Z., Li H., Li J., Li A., Ma B., Zhang T., Liao Q., Ye Y., Zhang Z., Yang Y., Wang Z., Zhang Z., Yang J., Li F. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. Pancreas. 2015; 44 (3): 409–414.



5. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (9): 1400–1415.
6. Островский В.К., Макаров С.В., Смолькина А.В., Алимова Р.И., Нуртдинова Г.И., Фролов А.И., Кисляков А.Н. Панкреонекроз – основная причина летальности при перитоните у умерших вне стационара. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 1. URL: [www.science-education.ru/121-17551](http://www.science-education.ru/121-17551) (дата обращения: 24.03.2018).
7. Wilcox C.M., Seay T., Kim H., Varadarajulu S. Prospective Endoscopic Ultrasound-Based Approach to the Evaluation of Idiopathic Pancreatitis: Causes, Response to Therapy, and Long-term Outcome. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111 (9): 1339–1348.
8. Ralapanawa U., Jayalath T., Senadhira D. A case of acute necrotizing pancreatitis complicated with non ST elevation myocardial infarction. *BMC Research.* 2018; 11: 167–169.
9. Васильева О.И. Принципы анатомически обоснованной декомпрессивно-диализной терапии региона поджелудочной железы при тяжёлом панкреонекрозе. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 2: 88–93.
10. Ермолов А.С. Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний брюшной полости. М.; 2015. 640.
11. Бакарев М.А., Васильев А.В., Проценко С.И. Жировой и геморрагический панкреонекроз как особые морфофункциональные единицы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2012; 12 (154): 775–780.
12. Бакарев М.А., Непомнящих Л.М., Васильев А.В., Ланий Г.А., Проценко С.И. Структурная реорганизация органов гепатопанкреатодуоденальной зоны при жировом и смешанном панкреонекрозе. *Фундаментальные исследования.* 2013; 3 (2): 255–259.
13. Singla A., Csikesz N.G., Simons J.P., Li Y.F., Ng S.C., Tseng J.F., Shah S.A. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998–2006. *HPB (Oxford).* 2009; 11 (5): 391–397.
14. Thoeni R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology.* 2012; 262 (3): 751–764.

## PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN VITAL ORGANS IN PANCREONECROSIS

S.V. Makarov, A.V. Smol'kina, V.K. Ostrovsky, S.V. Anisimova, R.M. Evseev

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: [smolant1@yandex.ru](mailto:smolant1@yandex.ru)

*Objective. The aim of the paper is to study pathomorphological changes in vital organs in deceased patients, depending on the timeliness of medical care and the state of the pancreas, namely, aseptic (fat and hemorrhagic) and septic pancreatic necrosis.*

*Materials and Methods. The authors studied pathomorphological changes in vital organs of 55 patients who died of pancreatic necrosis, who had/had not undergone inpatient treatment for it. Pathoanatomical studies were conducted in Ulyanovsk Regional Bureau of Forensic Medical Examinations (2010–2017).*

*Results. Brain edema was noted only in patients with hemorrhagic pancreatic necrosis (7 cases). It proves that various forms of pancreatic necrosis have different destructive effects on the brain. The authors observed that this indicator was higher in the patients, who had not undergone any hospital treatment. This fact proves that the absence of intensive therapy contributes to the development of pancreatic necrosis.*

*Conclusion. Hemorrhagic pancreatic necrosis is the main cause of death in the compared study groups. The pattern of pathomorphological changes in vital organs depends on the form of pancreatic necrosis. Pathomorphological changes accompanied by necrobiosis are revealed in the vital organs in all forms of the disease; this fact should be taken into account when examining and treating patients. Cerebral edema often contributed to the development of the medulla oblongata in patients with hemorrhagic pancreatic necrosis with and without any hospital treatment.*

However, this complication prevailed in the group of deceased persons who had not received any hospital treatment. This fact indicates the severity of pancreas destruction factors on the brain and proves that patients without intensive care therapy demonstrated a more unfavorable body state.

In addition, pathomorphological changes in the myocardium were often regarded as myocarditis with elements of necrobiosis in patients with septic pancreatic necrosis who underwent hospital treatment.

**Keywords:** pancreatic necrosis, pathomorphological changes, vital organs.

## References

1. Ermolov A.S., Smolyar A.N., Shlyakhovsky I.A., Khramenkov M.G. 20 let neotlozhnoy khirurgii organov bryushnoy polosti v Moskve [20<sup>th</sup> anniversary of emergency surgery of abdominal organs in Moscow]. *Khirurgiya*. 2014; 5: 7–16 (in Russian).
2. Shah A.P., Mourad M.M., Bramhall S.R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11: 77–85.
3. Wu B.U., Hwang J.Q., Gardner T.H., Repas K., Delee R., Yu S., Smith B., Banks P.A., Conwell D.L. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (8): 710–717.
4. Zheng Y., Zhou Z., Li H., Li J., Li A., Ma B., Zhang T., Liao Q., Ye Y., Zhang Z., Yang Y., Wang Z., Zhang Z., Yang J., Li F. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas*. 2015; 44 (3): 409–414.
5. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108 (9): 1400–1415.
6. Ostrovsky V.K., Makarov S.V., Smol'kina A.V., Alimova R.I., Nurtdinova G.I., Frolov A.I., Kislyakov A.N. Pankreonekroz osnovnaya prichina letal'nosti pri peritonite u umershih vne stacionara [Pancreatic necrosis as the main cause of death in deceased persons died of peritonitis outside the hospital]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 1. Available at: [www.science-education.ru/121-17551](http://www.science-education.ru/121-17551) (accessed: 24.03.2013) (in Russian).
7. Wilcox C.M., Seay T., Kim H., Varadarajulu S. Prospective Endoscopic Ultrasound-Based Approach to the Evaluation of Idiopathic Pancreatitis: Causes, Response to Therapy, and Long-term Outcome. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111 (9): 1339–1348.
8. Ralapanawa U., Jayalath T., Senadhira D. A case of acute necrotizing pancreatitis complicated with non ST elevation myocardial infarction. *BMC Research*. 2018; 11: 167–169.
9. Vasileva O.I. Printsipy anatomicheskii obosnovannoy dekompressivno-dializnoy terapii regiona podzheludochnoy zhelezy pri tyazhelom pankreonekroze [Principles of anatomically-supported decompressive dialysis therapy of the pancreas at severe necrotizing pancreatitis]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2017; 2: 88–93 (in Russian).
10. Ermolov A.S. *Diagnostika i lechenie ostrykh khirurgicheskikh zabolevaniy bryushnoy polosti* [Diagnosis and treatment of acute surgical diseases of the abdominal cavity]. Moscow; 2015. 640 (in Russian).
11. Bakarev M.A., Vasilev A.V., Protsenko S.I. Zhirovoy i gemorragicheskiy pankreonekroz kak osobyie morfofunktsional'nye edinitsy [Fat and hemorrhagic pancreonecrosis as morphofunctional units]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2012; 12 (154): 775–780 (in Russian).
12. Bakarev M.A., Nepomnyashchikh L.M., Vasilev A.V., Lapiy G.A., Protsenko S.I. Strukturnaya reorganizatsiya organov gepatopankreatoduodenalnoy zony pri zhirovom i smeshannom pankreonekroze [Structural reorganization of the hepatopankreatoduodenal organs in case of fat and mixed pancreatic necrosis]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 3 (2): 255–259 (in Russian).
13. Singla A., Csikesz N.G., Simons J.P., Li Y.F., Ng S.C., Tseng J.F., Shah S.A. National hospital volume in acute pancreatitis: analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1998–2006. *HPB (Oxford)*. 2009; 11 (5): 391–397.
14. Thoeni R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. 2012; 262 (3): 751–764.

УДК 616.361-089.819.1  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13987

## ЭТАПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ, ВЫЗВАННОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

М.В. Кукош<sup>1</sup>, В.И. Демченко<sup>1</sup>, Д.Л. Колесников<sup>1</sup>, Д.Е. Ветюгов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е.Л. Березова», г. Нижний Новгород, Россия

e-mail: vita.dem64@yandex.ru

*Цель* – сравнить результаты традиционного и этапного хирургического лечения механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью.

*Материалы и методы.* Анализу подверглись результаты лечения 89 больных с желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой, поступивших в городскую клиническую больницу № 7 им. Е.Л. Березова (г. Нижний Новгород) в период с 2010 по 2016 г.

Больные были разделены на две группы. В первой (контрольной) группе одномоментно выполнялась лапаротомия, холецистэктомия, холедохолитотомия и холедоходуоденостомия (период с 2010 по 2012 г.). Пациентам второй (основной) группы (период с 2013 по 2016 г.) сначала ликвидировали признаки механической желтухи, используя малоинвазивные методики: папиллосфинктеротомию с литоэкстракцией или холангиостомию под ультразвуковым наведением с последующей папиллосфинктеротомией и литоэкстракцией. Следующим этапом выполнялась лапароскопическая холецистэктомия.

*Результаты.* В послеоперационном периоде осложнения возникли у 14 больных контрольной группы (38,9 %) и 7 – основной группы (13,2 %).

На 5-е сут после операции уровень прямого билирубина и АлАТ был достоверно ниже в основной группе.

Среднее пребывание в стационаре пациентов контрольной группы составило 25,4±11,5 койко-дней, основной группы – 21,9±9,7.

Летальные исходы имели место у двух больных (5,5 %) контрольной группы и у одного (1,9 %) пациента основной группы.

*Выводы.* Применение малоинвазивного этапного лечения позволяет достоверно быстрее снизить уровень билирубина и печеночных ферментов, количество послеоперационных осложнений.

Количество послеоперационных осложнений после малоинвазивного лечения снижается по мере накопления опыта.

Применение этапного лечения механической желтухи на фоне холедохолитиаза позволяет снизить длительность стационарного лечения и летальность.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь, механическая желтуха, этапное лечение, папиллосфинктеротомия, холангиостомия под ультразвуковым наведением, лапароскопическая холецистэктомия, осложнения.

**Введение.** Количество больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) за последние годы растёт, и, как следствие, увеличивается число пациентов с холедохолитиазом и механической желтухой (МЖ) [1]. Хирургическое лечение больных с механической желтухой сопровождается высокой летальностью [2]. Одним из методов улучшения результатов лечения таких больных является предварительная билиарная декомпрессия, позволяющая подготовить больного к радикальной

операции, что особенно касается пациентов пожилого и старческого возраста [3, 4].

В настоящее время общепринято этапное комбинированное малоинвазивное лечение, заключающееся в выполнении эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) или дренирующих операций (чрескожная чреспеченочная холангиостомия) и, после снижения уровня билирубина, – лапароскопической холецистэктомии. Существует и одноэтапный малоинвазивный подход, когда одномомент-

но выполняется ЭПСТ и лапароскопическая холецистэктомия, но критерии отбора пациентов на одномоментное вмешательство еще не разработаны [5].

В лечении ЖКБ эндоскопическая папиллосфинктеротомия стала операцией выбора, золотым стандартом. Использование эндоскопической техники позволяет в кратчайшие сроки добиться устранения МЖ при ЖКБ [6, 7].

Некоторые хирурги, отдавая предпочтение транспапиллярной методике, не отказываются и от транскутанного желчеотведения, используя его тогда, когда эндоскопический способ неприменим или неэффективен [3, 8–12].

**Цель исследования.** Сравнить результаты традиционного и этапного хирургического лечения механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью.

**Материалы и методы.** В период с 2010 по 2015 г. в ГБУЗ НО ГKB № 7 им. Е.Л. Березова (г. Нижний Новгород) пролечено 89 пациентов с механической желтухой, развившейся на фоне желчнокаменной болезни.

С 2013 г. в клинике введено этапное комбинированное лечение больных с механической желтухой. Сначала проводится декомпрессия желчевыводящей системы с использованием малоинвазивных методик: ЭПСТ с литоэкстракцией или холангиостомии под ультразвуковым наведением с последующей ЭПСТ и литоэкстракцией. Следующим этапом выполняется лапароскопическая холецистэктомия.

Для сравнения результатов разных методов лечения больных с холедохолитиазом и механической желтухой пациентов разделили на 2 группы: контрольную (36 чел., лечившихся с 2010 по 2012 г.) и основную (53 чел., лечившихся с 2013 по 2016 г.).

В контрольной группе выполнялась лапаротомия, холецистэктомия (ХЭ), холедохолитотомия и холедоходуоденостомия (ХДА).

В основной группе применялось этапное малоинвазивное лечение.

У всех пациентов имела сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца – 63 (82,9 %) чел., артериальная гипертензия – 51 (67,1 %) чел., сахарный диабет – 39 (51,3 %) чел.

Оценку результатов лечения проводили по динамике снижения уровня билирубина и печеночных ферментов, количеству послеоперационных осложнений, длительности лечения в стационаре и летальности.

Статистическую обработку проводили с помощью специализированных пакетов прикладных лицензионных программ – SPSS 13.0 и Statistica 10.0. Для сравнения количественных признаков использовали t-тест Стьюдента для независимых выборок; качественных признаков – критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный тест Фишера. Для определения достоверности различий в сравниваемых группах пациентов проводили расчет коэффициента достоверности (p), достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ .

Сравниваемые группы были сопоставимы по основным показателям (табл. 1).

Таблица 1

### Характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатели                               | Контрольная группа (n=36) | Основная группа (n=53) |                |
|------------------------------------------|---------------------------|------------------------|----------------|
| Мужчины/женщины, %                       | 30,5/69,5                 | 30/70                  | $\chi^2=0,003$ |
| Средний возраст, лет (M $\pm$ $\sigma$ ) | 67,0 $\pm$ 17,6           | 61,8 $\pm$ 17,6        | t=0,21         |

**Результаты.** В контрольной группе выполнено 36 лапаротомий с холецистэктомией, холедохолитотомией и холедоходуоденостомией.

В основной группе ЭПСТ с литоэкстракцией проведена 25 пациентам; наружное дре-

нирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим наведением – 28 больным (при сложных анатомических вариантах: атипичном положении большого дуоденального соска, расположении его в дивертикуле). В дальнейшем этим пациентам

выполнена ЭПСТ с холедохолитозэкстракцией по методике «рандеву». Следующим этапом проведена лапароскопическая холецистэктомия без выписки из стационара.

В послеоперационном периоде осложнения возникли у 14 больных контрольной группы (38,9 %) и у 7 – основной (13,2 %). Количество осложнений достоверно ниже в основной группе ( $\chi^2=6,4$ ;  $p \leq 0,05$ ). В контрольной группе у 7 больных выявлено нагноение раны, у троих – гематомы в послеоперационной ране, у двух – несостоятельность ХДА, у одного – холангит, еще у одного пациента – по-

слеоперационная пневмония. В основной группе среди осложнений наблюдались миграция холангиостомического дренажа (2), кровотечения из зоны ЭПСТ (2), у двух пациентов развился панкреатит, купированный медикаментозно. В одном случае развилась гемобилия, закончившаяся летально.

Следует отметить динамику уменьшения количества осложнений в основной группе: 2013 г. – 4 осложнения, 2014 г. – 2, 2015 г. – 1, 2016 г. – 0.

Определена динамика билирубинемии на 1-е и 5-е сут от момента операции (табл. 2).

Таблица 2

## Динамические показатели билирубина

| Период наблюдения           | Контрольная группа    |           | Основная группа       |           |
|-----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------|
|                             | Показатели билирубина |           | Показатели билирубина |           |
|                             | прямой                | непрямой  | прямой                | непрямой  |
| 1-е сут от момента операции | 61,0±57,1             | 23,3±16,2 | 54,1±55,3             | 20,1±16,1 |
| 5-е сут от момента операции | 49,2,0±49,3           | 19,0±17,1 | 29,5±35,9             | 20,8±18,5 |

По уровню билирубина на 1-е сут после операции группы не различались. Так, по уровню прямого билирубина  $t=0,767$ ,  $p=0,44$  ( $p \geq 0,05$ ), по уровню непрямого билирубина  $t=0,863$ ,  $p=0,39$  ( $p \geq 0,05$ ).

На 5-е сут уровень прямого билирубина оказался достоверно ниже в основной группе ( $t=2,005$ ,  $p=0,049$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как уро-

вень непрямого билирубина в группах остался сопоставим ( $t=0,439$ ,  $p=0,66$  ( $p \geq 0,05$ )).

Проведен анализ динамики показателей АлАТ и АсАТ (табл. 3).

По уровню АлАТ и АсАТ на 1-е сут после операции группы не различались. Так, по уровню АлАТ  $t=1,249$ ,  $p=0,216$  ( $p \geq 0,05$ ), по уровню АсАТ  $t=1,362$ ,  $p=0,177$  ( $p \geq 0,05$ ).

Таблица 3

## Динамические показатели АлАТ и АсАТ

| Период наблюдения           | Контрольная группа |             | Основная группа |             |
|-----------------------------|--------------------|-------------|-----------------|-------------|
|                             | АлАТ               | АсАТ        | АлАТ            | АсАТ        |
| 1-е сут от момента операции | 185,8±160,6        | 154,4±134,1 | 140,0±158,7     | 114,0±124,5 |
| 5-е сут от момента операции | 151,0±89,6         | 122,0±74,7  | 101,1±96,5      | 68,0±71,5   |

На 5-е сут показатели АлАТ оказались достоверно ниже в основной группе ( $t=2,329$ ,  $p=0,023$  ( $p < 0,05$ )), а уровень АсАТ – достоверно ниже в контрольной группе ( $t=3,219$ ,  $p=0,002$  ( $p < 0,05$ )).

Длительность лечения в стационаре пациентов контрольной группы составляла от 7 до 124 койко-дней (среднее пребывание 25,4±11,5), в основной группе – от 8 до 90 койко-дней (среднее пребывание 21,9±9,7).

Статистических различий по длительности стационарного лечения не выявлено ( $t=1,99$ ,  $p \geq 0,05$ ).

В контрольной группе умерло два пациента (5,5 %). Смерть у одного больного наступила от перитонита (на фоне несостоятельности ХДА), у другого – от двусторонней плевропневмонии. В основной группе один пациент (1,9 %) умер от гемобилии. Различий по уровню летальности статистически не выявлено ( $F=0,4$ ,  $p \geq 0,05$ ).

**Обсуждение.** В нашем исследовании соотношение женщин и мужчин составило 1:2,3, а средний возраст больных –  $64,4 \pm 17,6$  года. Эти цифры совпадают с данными других авторов: соответственно 1:2,7 и  $67,8 \pm 11,3$  [8], 1:1,6 и  $61,60 \pm 2,08$  [4].

Применение малоинвазивного этапного лечения позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и летальность. Так, по нашим данным, количество послеоперационных осложнений уменьшилось до 13,2 % ( $p \leq 0,05$ ), летальность – до 1,9 % ( $p \geq 0,05$ ). Эти результаты сопоставимы с данными других авторов: 13,7 и 4,1 % соответственно [10], 13,9 и 1 % [4], 10 и 3 % [11].

Следует отметить, что все авторы, применяя этапный метод лечения больных с ме-

ханической желтухой (вызванной желчнокаменной болезнью), отмечают снижение как частоты послеоперационных осложнений, так и послеоперационной летальности.

Логично применение двухэтапного метода: ЭПСТ и, после снижения уровня билирубина, лапароскопической холецистэктомии. Но при сложных анатомических вариантах имеет место быть и трехэтапный способ: дренирующие операции (чрескожная чреспеченочная холангиостомия), ЭПСТ с холедохолитоэкстракцией по методике «рандеву» и следующим этапом – лапароскопическая холецистэктомия.

**Заключение.** Применение малоинвазивного этапного лечения позволяет достоверно быстрее снизить уровень билирубина и печеночных ферментов, количество послеоперационных осложнений (с 38,9 до 13,2 %).

Количество послеоперационных осложнений после малоинвазивного лечения зависит от количества проведенных операций (освоения методики) и имеет тенденцию к уменьшению.

Применение этапного лечения механической желтухи на фоне холедохолитиаза позволяет снизить длительность стационарного лечения и летальность.

## Литература

1. Warttig S., Ward S., Rogers G. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2014; 349: 6241.
2. Fang Y. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *The British journal of surgery*. 2013; 100 (12): 1589–1596.
3. Tringali A. Endoscopic Management of Common Bile Duct Stones. *Gastroenterology and Hepatology Research*. 2016; 5 (6): 2212–2227.
4. Заруцкая Н.В., Бедин В.В., Подолужный В.И. Хирургическое лечение больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 2: 11–14.
5. Liu Z., Zhang L., Liu Y., Gu Y., Sun T. Efficiency and Safety of One-Step Procedure Combined Laparoscopic Cholecystectomy and Retrograde Cholangiopancreatography for Treatment of Cholecysto-Choledocholithiasis: A Randomized Controlled Trial. *The American Surgeon*. 2017; 83 (11): 1263–1267.
6. Al-Temimi M.H., Kim E.G., Chandrasekaran B., Franz V., Trujillo C.N., Mousa A., Tessier D.J., Johns S.D., Santos D.A. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy: Analysis of a large integrated health care system database. *The American Journal of Surgery*. 2017; 214 (6): 1075–1079.
7. Краснов К.А., Заруцкая Н.В. Тактические подходы при декомпрессии желчевыводящих путей при желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой. *Медицинский альманах. Спец. вып.* 2008; 94–96.

8. Лобанов А.И., Мокин М.В., Бирюшев В.И. Хирургическое лечение больных с механической желтухой. Альманах клинической медицины. 2006; 11: 77–81.
9. Рыбачков В.В., ред. Механическая желтуха. – Ярославль: Издательский дом ЯГТУ; 2015. 198.
10. Энганоев И.А., Мумладзе Р.Б., Эминов М.З., Герасимов А.Ю. Значение чрескожных и эндоскопических методов в лечении больных с осложненными формами желчнокаменной болезни. Медицинский вестник Башкортостана. 2011. 6 (4): 54–59.
11. Праздников Е.Н., Баранов Г.А., Зинатулин Д.Р., Умяров Р.Х., Шевченко В.П., Николаев Н.М. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018; 1: 21–25.
12. Кукош М.В., Демченко В.И., Колесников Д.Л., Ветюгов Д.Е. Хирургическое лечение ЖКБ, осложненной желтухой и холангитом. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2017; 1: 871–872.

## STEP-BY-STEP TREATMENT OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE CAUSED BY CHOLELITHIASIS

M.V. Kukosh<sup>1</sup>, V.I. Demchenko<sup>1</sup>, D.L. Kolesnikov<sup>1</sup>, D.E. Vetyugov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>City Clinic Hospital № 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod, Russia

e-mail: vita.dem64@yandex.ru

*The purpose of the paper is to compare the results of traditional and step-by-step surgical treatment of obstructive jaundice caused by cholelithiasis.*

*Materials and Methods. The authors analyzed the outcomes of 89 patients with cholelithiasis complicated by obstructive jaundice. All of them were the patients of City Clinical Hospital № 7 named after E.L. Berezov, Nizhny Novgorod (2010–2016).*

*The patients were divided into two groups. The patients of the first (control) group underwent laparotomy, cholecystectomy, choledocholithotomy and choledochoduodenostomy simultaneously (2010–2012). The patients of the second (primary) group were treated with minimally invasive techniques to eliminate the signs of obstructive jaundice: papillosphincterotomy with lithoextraction or ultrasound-guided cholangiostomy followed by papillosphincterotomy and lithoextraction (2013–2016). Laparoscopic cholecystectomy was performed at the next stage.*

*Results. During the postoperative period 14 patients from the control group (38.9 %) and 7 patients from the main group (13.2 %) suffered from various complications. It was found out that on the 5<sup>th</sup> day after the operation the direct bilirubin level and ALAT were reliably lower in the main group. The average hospital stay of the control group patients was 25.4±11.5 days, and the main group patients stayed in hospital for 21.9±9.7 days. Two patients from the control group had lethal outcomes (5.5 %) and only one patient from the main group deceased (1.9 %).*

*Conclusion. Minimally invasive treatment allowed us to reduce bilirubin level, and liver enzymes more rapidly, as well as the number of postoperative complications. The number of postoperative complications after minimally invasive treatment decreases with learning. Step-by-step treatment of obstructive jaundice with choledocholithiasis allowed us to reduce the duration of inpatient treatment and lethal outcomes.*

**Keywords:** cholelithiasis, obstructive jaundice, step-by-step treatment, papillosphincterotomy, ultrasound-guided cholangiostomy, laparoscopic cholecystectomy, complications.

## References

1. Warttig S., Ward S., Rogers G. Diagnosis and management of gallstone disease: summary of NICE guidance. *British Medical Journal*. 2014; 349: 6241.
2. Fang Y. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice. *The British journal of surgery*. 2013; 100 (12): 1589–1596.
3. Tringali A. Endoscopic Management of Common Bile Duct Stones. *Gastroenterology and Hepatology Research*. 2016; 5 (6): 2212–2227.

4. Zarutskaya N.V., Bedin V.V., Podoluzhny V.I. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh zhelchnokamennoy bolezyu oslozhnennoy mekhanicheskoy zheltukhoy [Surgical treatment of patients with cholelithiasis complicated by obstructive jaundice]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 2: 11–14 (in Russian).
5. Liu Z., Zhang L., Liu Y., Gu Y., Sun T. Efficiency and Safety of One-Step Procedure Combined Laparoscopic Cholecystectomy and Retrograde Cholangiopancreatography for Treatment of Cholecysto-Choledocholithiasis: A Randomized Controlled Trial. *The American Surgeon*. 2017; 83 (11): 1263–1267.
6. Al-Temimi M.H., Kim E.G., Chandrasekaran B., Franz V., Trujillo C.N., Mousa A., Tessier D.J., Johna S.D., Santos D.A. Laparoscopic common bile duct exploration versus endoscopic retrograde cholangiopancreatography for choledocholithiasis found at time of laparoscopic cholecystectomy: Analysis of a large integrated health care system database. *The American Journal of Surgery*. 2017; 214 (6): 1075–1079.
7. Krasnov K.A., Zarutskaya N.V. Takticheskie podkhody pri dekompressii zhelchevyvodyashchikh putey pri zhelchnokamennoy bolezni oslozhnennoy mekhanicheskoy zheltukhoy [Tactical approaches for bile duct decompression in cholelithiasis complicated by obstructive jaundice]. *Meditsinskiy al'manakh. Spetsialnyy vypusk*. 2008: 94–96 (in Russian).
8. Lobanov A.I., Mokin M.V., Biryushev V.I. Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoy [Surgical treatment of patients with obstructive jaundice]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2006; 11: 77–81 (in Russian).
9. Rybachkov V.V. *Mekhanicheskaya zheltukha* [Obstructive jaundice]. Yaroslavl: Izdatel'skiy dom YaGTU; 2015. 198 (in Russian).
10. Enganoyev I.A., Mumladze R.B., Eminov M.Z., Gerasimov A.Yu. Znachenie chreskozhnykh i endoskopicheskikh metodov v lechenii bol'nykh s oslozhnennymi formami zhelchnokamennoy bolezni [The importance of percutaneous and endoscopic methods while treating patients with complicated cholelithiasis]. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2011. 6 (4): 54–59 (in Russian).
11. Holidays E.N., Baranov G.A., Zinatulin D.R., Umyarov R.Kh., Shevchenko V.P., Nikolaev N.M. Vozmozhnosti antegradnogo dostupa v lechenii kholangiolitiya oslozhnennogo sindromom mekhanicheskoy zheltukhi [Antegrade percutaneous treatment of cholangiolithiasis complicated by obstructive jaundice]. *Khirurgiya. Zhurnal im N.I. Pirogova*. 2018; 1: 21–25 (in Russian).
12. Kukosh M.V., Demchenko V.I., Kolesnikov D.L., Vetyugov D.E. Khirurgicheskoe lechenie ZhKB oslozhnennoy zheltukhoy i kholangitom [Surgical treatment of cholelithiasis complicated by jaundice and cholangitis]. *Al'manakh Instituta khirurgii im A.V. Vishnevskogo*. 2017; 1: 871–872 (in Russian).



УДК 616.36-002-003.826-07:616.322-022  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13988

## ВЛИЯНИЕ СОВРЕМЕННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА

А.В. Хабарова, Я.А. Соцкая

ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,  
г. Луганск, Украина

e-mail: khabarova9191@mail.ru

*Цель работы – оценить эффективность влияния комбинации гепатопротектора фосфоглива и иммуномодулятора циклоферона на состояние цитокинового профиля крови у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) вследствие перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ). Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов в возрасте от 18 до 48 лет с диагнозом НАСГ вследствие перенесенного ИМ. Больные были распределены на две рабочие группы. В первую группу включены 35 чел., получавшие в качестве терапии комбинацию препаратов фосфоглив и циклоферон. Вторую группу составили пациенты (n=33), получавшие общепринятое лечение НАСГ. Концентрацию про- (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов (ЦК) в сыворотке крови изучали с помощью ИФА-метода на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция).*

*Результаты. Было установлено, что у больных с НАСГ вследствие перенесенного ИМ имеются существенные нарушения цитокинового профиля крови, преимущественно за счет повышенного уровня в сыворотке провоспалительных ЦК (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ). Комплексное стандартизированное лечение таких больных, улучшая клиническую картину и биохимические показатели, недостаточно эффективно и стремительно восстанавливает дисбаланс цитокинового профиля крови (ЦПК), нежели комбинация фосфоглива и циклоферона.*

*Выводы. Включение комбинации гепатопротектора фосфоглива и иммуномодулятора циклоферона в терапию больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ достоверно способствует полной нормализации соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК, что свидетельствует о восстановлении ЦПК.*

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, инфекционный мононуклеоз, цитокиновый профиль крови.

**Введение.** Последние данные медицинской статистики, эпидемиологических исследований свидетельствуют о прогрессирующем распространении хронической патологии печени невирусного происхождения [1]. В современном мире отмечается четко выраженная тенденция к увеличению количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) – заболеванием, которое объединяет клинико-морфологические изменения в паренхиме: жировую дистрофию (стеатоз), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз, а также печеночно-клеточную недос-

таточность [2, 3]. Следует отметить, что у жителей крупного промышленного региона Донбасса хроническая патология печени достаточно часто выступает в виде НАСГ, что обусловлено ухудшением качества жизни населения, проблемами ожирения и малоподвижного образа жизни, действием на организм неблагоприятных экзогенных факторов, в т.ч. и ксенобиотиков.

Патогенетические механизмы развития НАЖБП и НАСГ, несмотря на давность существования этих понятий, все еще остаются предметом дискуссий. Единой, достаточно изученной схемы патогенеза жирового гепа-

тоза не существует, это сложный многофакторный процесс [1–4]. Ключевыми звеньями механизма сегодня считаются инсулинорезистентность, кишечный дисбиоз, а также оксидативный стресс, в результате которого происходит постепенное накопление гепатоцитами токсических промежуточных продуктов, стимулирующих поэтапное коллагенообразование [5–7]. Известно, что липотоксический стресс является пусковым фактором синтеза наиболее агрессивных провоспалительных цитокинов (ЦК) – фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) [8]. Нарастающая секреция провоспалительных цитокинов приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, истощению митохондриальной АТФ, а в результате – к повреждению гепатоцитов и их некрозу [9, 10].

С другой стороны, было установлено, что одним из неблагоприятных факторов, способствующих дальнейшей трансформации нарушений в стеатогепатит, является персистенция в организме различных форм герпес-вирусных инфекций, в частности лимфотропного вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – возбудителя инфекционного мононуклеоза (ИМ) [11, 12]. Современная практика показывает, что гепатолиенальный синдром, наряду с изменениями функциональных проб печени, является нередким явлением при ИМ. Исследованиями ряда авторов установлено, что иммунные нарушения при ИМ носят комплексный характер и касаются как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, что отражает суть инфекционного мононуклеоза как болезни иммунной системы [13, 14]. Кроме того, одним из механизмов защиты при развитии вирусной инфекции является активация медиаторов межклеточного взаимодействия – цитокиновой сети. По данным современной научной литературы, у больных, перенесших ИМ, зарегистрировано длительное сохранение повышенного содержания провоспалительных ЦК в сыворотке крови (прежде всего – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ ) в периоде реконвалесценции [15].

На сегодняшний день единого мнения исследователей по вопросам терапии НАСГ вследствие перенесенного ИМ нет. Некото-

рые источники указывают, что включение в терапию гепатопротекторов различных групп является неотъемлемым компонентом лечения, другие – не придают им столь большого значения [16–18]. Тем не менее исследований по изучению влияния гепатопротекторов на состояние цитокинового статуса у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ в доступной литературе не было найдено. В этом плане наше внимание привлекла комбинация препаратов, состоящая из современного гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона.

Фосфоглив – комбинированное гепатопротекторное средство. Оно оказывает мембраностабилизирующее и противовирусное действие. Фосфатидилхолин, входящий в его состав, является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран. Глицерризиновая кислота обладает противовоспалительным действием, угнетает репликацию вирусов за счет стимуляции синтеза интерферонов, увеличения активности естественных клеток-киллеров и усиления фагоцитоза.

Циклоферон – современный индуктор эндогенного интерферона, который обладает достаточной иммуномодулирующей, детоксифицирующей, интерферониндуцирующей активностью и одновременно оказывает противовоспалительное действие, что делает этот препарат уникальным в плане спектра фармакологических особенностей.

**Цель исследования.** Изучение эффективности применения комбинации препаратов фосфоглив и циклоферон в лечении больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ и ее влияния на показатели цитокинового профиля крови (ЦПК).

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 68 пациентов с диагнозом НАСГ на фоне перенесенного ИМ в возрасте от 18 до 48 лет, из них 36 мужчин (52,9 %) и 32 женщины (47,1 %). Все больные были распределены на две рабочие группы, рандомизированные по возрасту, полу, длительности течения и частоте обострений НАСГ. Первая рабочая группа (35 пациентов) получала комбинацию препаратов, состоящую из фосфоглива и циклоферона, вторая

группа (33 пациента) – общепринятое лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию, растительные гепатопротекторы, энтеросорбенты, антиоксиданты, витамины.

Диагноз НАСГ в свое время был верифицирован на основании данных анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных (УЗИ органов брюшной полости) методов исследования. Ультразвуковыми признаками НАСГ считали диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, неоднородность ее структуры и нечеткость сосудистого рисунка. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также критериями исключения больных из исследования были аутоиммунный гепатит, цирроз печени, злоупотребление алкоголем и употребление гепатотоксичных препаратов в анамнезе.

Собирались данные анамнеза о длительности болезни печени, а также особенностях перенесенного ИМ в прошлом. В свое время диагноз ИМ был выставлен на основании эпидемиологических данных заболевания, клинической картины, лабораторных подтверждений в виде лимфоцитоза и наличия атипичных мононуклеаров свыше 10 %, выявления специфических антител класса IgM к капсидному антигену VCA, раннему антигену (EA), ядерному антигену (NA-1) в острый период болезни в сыворотке крови методом ИФА, а также выявления методом ПЦР ДНК вируса. На момент исследования больные находились в стадии реконвалесценции, что подтверждало повышенное содержание антител класса IgG к антигенам вируса. Обязательным условием было исключение ВИЧ-инфекции, других репликативных форм герпес-вирусных инфекций: ВПГ-1, 2, ВВЗ, ЦМВ, ВПГ-6.

Пациенты обеих групп на фоне диеты № 5, обогащенной липотропными ингредиентами и жирорастворимыми витаминами с ограниченным содержанием животных жиров и холестерина, получали общепринятое лечение, которое включало дезинтоксикационную терапию, растительные гепатопротекторы, энтеросорбенты, антиоксиданты, витамины. В соответствии с целью исследования паци-

енты первой рабочей группы дополнительно получали фосфоглив по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении первых 2 нед., а затем по 1 капсуле 3 раза в день до 30–40 дней, а также циклоферон 12,5 % по 2 мл в/м 1 раз в день на протяжении 5 дней, далее по 2 мл в/м через день, всего на курс лечения – 10–12 инъекций, при необходимости пациентов переводили на таблетированные формы.

Общепринятые рутинные лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови и мочи, содержания глюкозы в крови. Для оценки функционального состояния печени изучались биохимические показатели с использованием унифицированных методов, которые включали определение в крови уровня общего билирубина и его фракций (прямой и непрямой), активности сывороточных аминотрансфераз – АлАТ и АсАТ; содержания холестерина,  $\beta$ -липопротеидов и альбумина в сыворотке крови, активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамаглутамилтраспептидазы (ГГТП), показателя тимоловой пробы.

Кроме того, у больных, находившихся под наблюдением, изучали концентрацию ряда цитокинов [19] в сыворотке крови с помощью ИФА-метода на лабораторном оборудовании производства фирмы Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция). Концентрацию провоспалительных ЦК (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и ЦК с противовоспалительным действием (ИЛ-4) в крови определяли с помощью реагентов производства ООО «Протеиновый контур» (ProCon, СПб., РФ), а именно тест-систем ProCon ИЛ1 $\beta$ , ProCon TNF $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ProCon ИЛ-4.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средних величин ( $M \pm m$ ) с использованием критерия достоверности по Стьюденту (статистически достоверными считались результаты при значении  $p \leq 0,05$ , а высоко достоверными – при  $p \leq 0,01$ ). Результаты исследования обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и PAST.

**Результаты и обсуждение.** До начала лечения большинство обследованных больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ жаловались на наличие тяжести в правом

подреберье, горечи или металлического привкуса во рту, общую слабость, повышенную утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности. При объективном осмотре до начала проведения лечения мы наблюдали незначительную субиктеричность склер у 34 пациентов (50 %), у 26 больных (38,2 %) – гепатомегалию различной степени выраженности. По данным сонографического исследования органов брюшной полости были установлены диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы с наличием мелкозернистых включений, неравномерность ее контуров, размытость или стертость сосудистого рисунка, нечеткая визуализация диафрагмального контура печени, дистальное затухание эхо-сигнала; у части больных – расширение внутривенных протоков, что

характерно для сонографической картины НАЖБП и НАСГ.

При биохимическом исследовании пациентов было установлено, что концентрация общего билирубина в первой группе больных была увеличена в 1,35 раза относительно показателя нормы и составляла  $27,6 \pm 0,7$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), а во второй группе – в 1,33 раза, что составляло  $27,2 \pm 0,6$  мкмоль/л. Активность АлАТ превышала верхнюю границу нормы в 1,9–2,3 раза, АсАТ – в 1,7–2,0 раза, показатель тимоловой пробы также был умеренно повышенным и составлял от 6,4 до 8,8 ед.

При иммунологическом обследовании были выявлены однотипные изменения показателей ЦПК и их соотношения до начала лечения в обеих группах больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели ЦПК у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ до начала лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели ЦПК        | Норма           | Группы обследованных больных    |                                 | Р       |
|-----------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------|
|                       |                 | первая рабочая группа (35 чел.) | вторая рабочая группа (33 чел.) |         |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл  | $18,8 \pm 1,7$  | $48,4 \pm 1,5^*$                | $48,7 \pm 1,7^*$                | $< 0,1$ |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | $39,6 \pm 2,0$  | $80,1 \pm 3,1^*$                | $80,4 \pm 3,2^*$                | $< 0,1$ |
| ИЛ-4, пг/мл           | $47,2 \pm 1,6$  | $67,9 \pm 2,3$                  | $67,4 \pm 2,2$                  | $< 0,1$ |
| ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4    | $0,40 \pm 0,03$ | $0,71 \pm 0,04^{***}$           | $0,72 \pm 0,03^{***}$           | $< 0,1$ |
| ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4   | $0,84 \pm 0,04$ | $1,18 \pm 0,05^{**}$            | $1,19 \pm 0,04^{***}$           | $< 0,1$ |

**Примечание.** В табл. 1 и 2 достоверность различий относительно нормы: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ ; столбик Р – достоверность различий между показателями первой и второй группы.

Действительно, концентрация провоспалительного ЦК ИЛ-1 $\beta$  в крови обследованных больных первой рабочей группы была выше нормы в 2,57 раза, во второй группе этот показатель был превышен в 2,59 раза. Концентрация ФНО- $\alpha$  была повышена в 2,02 раза в первой группе и в 2,03 раза во второй. При этом концентрация противовоспалительного ЦК ИЛ-4 в первой группе также была выше показателя нормы в среднем в 1,44 раза, а во второй группе – в 1,43 раза. Поэтому индексы, отражающие соотношение

провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительного (ИЛ-4) ЦК, были существенно выше нормы у больных обеих групп. Так, например, соотношение ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 относительно нормы у больных первой группы было повышено в 1,7 раза, а у пациентов второй группы – в 1,8 раза. Индекс ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 у больных первой группы был повышен в 1,4 раза, а во второй – в 1,42 раза. Таким образом, у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ наблюдается существенное преобладание провоспалительных показателей

крови над противовоспалительными, что свидетельствует о действительном обострении воспалительного процесса в паренхиме печени.

В результате лечения с использованием комбинации гепатопротектора фосфоглив и иммуномодулятора циклоферон большинство больных первой группы уже через несколько дней от начала терапии отмечали существенное улучшение общего самочувствия. Почти через неделю у обследованных пациентов из первой группы жалобы на состояние здоровья практически отсутствовали, однако со стороны гепатобилиарной системы еще оставались незначительные нарушения в виде горечи во рту или металлического привкуса. У пациентов второй группы мы также наблюдали положительную динамику в отношении клинической картины после завершения традиционного лечения, но больных все еще продолжали беспокоить незначительная общая слабость, повышенная утомляемость, периодические диспепсические расстройства, горечь во рту, незначительная тяжесть в правом подреберье.

У всех пациентов, получавших комбинацию препаратов фосфоглив и циклоферон, после лечения достоверно снизились и практически полностью нормализовались значения всех биохимических показателей, что подтверждает положительное влияние выбранного гепатопротектора на структуру мембран гепатоцитов. У больных, которые получали общепринятую терапию, аналогичные показатели имели тенденцию к снижению, но менее активную, а также несколько превышали норму к моменту завершения лечения.

При повторном проведении иммунологического обследования после завершения лечения было установлено, что у пациентов первой рабочей группы имела место четкая положительная динамика проанализированных показателей ЦПК, которая характеризовалась снижением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ) на фоне умеренного уменьшения содержания противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), в связи с чем коэффициенты ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 приближались к верхней границе нормы (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели ЦПК у больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ после лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели ЦПК        | Норма           | Группы обследованных больных    |                                 | Р     |
|-----------------------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
|                       |                 | первая рабочая группа (35 чел.) | вторая рабочая группа (33 чел.) |       |
| ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл  | 18,8 $\pm$ 1,7  | 19,2 $\pm$ 1,8                  | 28,6 $\pm$ 1,2*                 | <0,05 |
| ФНО- $\alpha$ , пг/мл | 39,6 $\pm$ 2,0  | 39,8 $\pm$ 1,9                  | 48,0 $\pm$ 2,3*                 | <0,05 |
| ИЛ-4, пг/мл           | 47,2 $\pm$ 1,6  | 48,5 $\pm$ 1,3                  | 56,2 $\pm$ 1,1*                 | >0,1  |
| ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4    | 0,40 $\pm$ 0,03 | 0,39 $\pm$ 0,04                 | 0,51 $\pm$ 0,03***              | <0,01 |
| ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4   | 0,84 $\pm$ 0,04 | 0,82 $\pm$ 0,05                 | 0,85 $\pm$ 0,04***              | <0,01 |

Что касается больных второй рабочей группы, то при повторном иммунологическом обследовании после завершения курса лечения с помощью общепринятых препаратов была установлена определенная положительная динамика ЦПК в сыворотке крови. При этом содержание ИЛ-1 $\beta$  в крови снизилось относительно исходного уровня в среднем в 1,7 раза, однако все еще оставалось в 1,52 раза

выше нормы. Концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови снизилась относительно исходного значения в среднем в 1,67 раза, оставаясь при этом выше нормы в 1,21 раза. Содержание ИЛ-4 в крови больных второй группы также претерпело изменения: оно уменьшилось в среднем в 1,2 раза относительно исходного уровня, но оставалось также в 1,2 раза выше нормы. При этом в ходе проведения лечения

с применением общепринятых препаратов индекс ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4 снизился в среднем в 1,41 раза, но оставался в 1,27 раза выше нормы; соотношение ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4 снизилось в 1,4 раза от исходного показателя и на момент завершения терапии было незначительно выше нормы – всего лишь в 1,01 раза.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что включение комбинации гепатопротектора фосфоглива и индуктора эндогенного интерферона циклоферона может считаться патогенетически обоснованным и целесообразным для достижения стойкого терапевтического эффекта, поскольку в ходе изучения ее эффективности была отмечена нормализация соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК, что свидетельствует о восстановлении ЦПК.

#### Выводы:

1. У больных НАСГ вследствие перенесенного ИМ имеются нарушения цитокинового профиля крови, преимущественно в виде повышенного уровня провоспалительных ЦК (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), а также увеличения коэффициентов, которые отражают соотноше-

ние провоспалительных и противовоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ /ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ /ИЛ-4) цитокинов; в клиническом плане все это в совокупности, как правило, сочетается с обострением хронического патологического процесса в печени.

2. Включение комбинации фосфоглива и циклоферона в комплекс лечения больных НАСГ на фоне перенесенного ИМ способствует восстановлению ЦПК, а именно снижению до верхней границы нормы концентрации провоспалительных ЦК и нормализации соотношения между провоспалительными и противовоспалительными ЦК. При проведении только общепринятого лечения также отмечается тенденция к восстановлению ЦПК, однако существенно менее выраженная, поэтому на момент завершения основного курса лечения большинство проанализированных показателей остается повышенным относительно нормы.

3. Исходя из полученных данных можно считать, что применение с целью лечения комбинации фосфоглива и циклоферона патогенетически обосновано и может использоваться в клинической практике.

#### Литература

1. *Ройтберг Г.Е.* Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие. М.; 2013. 623.
2. *Полунина Т.Е.* Неалкогольная жировая болезнь печени. Алгоритм диагностики и лечебной тактики: пособие для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов. М.; 2014. 32.
3. *Буторова Л.И.* Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, возможности лечения: пособие для врачей. М.; 2012. 52.
4. *Керученко А.Л.* Сравнительная характеристика клинико-биохимических, сонографических, эластографических показателей, цитокинового профиля и результаты терапии больных неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск; 2012. 21.
5. *Філіппова О.Ю.* Надлишкова маса тіла і ожиріння як причина прогресування ендогенної інтоксикації у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Запорожский мед. журн. 2016; 3: 63–66.
6. *Променашева Т.Е., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С.* Оксидативный стресс – важнейшее звено патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2014; 5 (99): 80–83.
7. *Звенигородская Л.А., Нилова Т.В., Петраков А.В.* Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в сыворотке крови у больных неалкогольной болезнью печени. Поликлиника. 2015; 4: 9–15.
8. *Звягинцева Т.Д., Глуценко С.В.* Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита. Фармация. 2014; 18: 46–49.
9. *Ешану В.С.* Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 5: 11–16.

10. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Александрович Г.А. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011; 1: 9–12.
11. Тотолян Г.Г. Течение хронических заболеваний печени различной этиологии у больных, инфицированных вирусами герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ): автореф. ... дис. канд. мед. наук. М.; 2012. 35.
12. Журавковська Н.О. Роль процесів перекисного окислення ліпідів у механізмах ураження печінки при інфекційному мононуклеозі. Гепатологія. 2014; 4: 40–45.
13. Львов Н.Д., Дудукина Е.А. Ключевые вопросы диагностики Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013; 3: 24–33.
14. Кадаева С.Г. Показатели реактивации хронической инфекции вируса Эпштейна–Барр. Вестник молодого ученого. 2015; 2: 32–34.
15. Тригуб Д.В., Уразова О.И., Помогаева А.П. Уровни IL-4 и IL-10 в крови у детей, больных инфекционным мононуклеозом, в зависимости от этиологического варианта болезни. Цитокины и воспаление. 2015; 4: 16–20.
16. Agopian V.G. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. Ann. Surg. 2012; 256 (4): 624–633.
17. Дранник Г.Н., Фролов В.М., Пересадин Н.А. Коррекция цитокинового профиля крови больных неалкогольным стеатогепатитом с применением иммуноактивных препаратов. Российский иммунологический журнал. 2012; 4: 32–36.
18. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии: учебное пособие. СПб.; 2016. 367.
19. Орадова А.Ш., Канжигалина З.К., Касенова Р.К. Лабораторная диагностика цитокинов. Вестник КазНМУ. 2015; 1: 357–362.

## INFLUENCE OF MODERN COMPLEX THERAPY ON CITOKINE BLOOD PROFILE IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOL STEATOHEPATITIS CAUSED BY INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

A.V. Khabarova, Ya.A. Sotskaya

St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine

e-mail: khabarova9191@mail.ru

*The aim of this work is to evaluate the effectiveness of hepatoprotector (Phosphogliv) and immunomodulator (Cycloferon) combination on the cytokine blood profile in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) caused by infectious mononucleosis (MI).*

*Materials and Methods.* 68 patients (18–48 y.o.) with NASH caused by MI were examined. The patients were divided into two groups. The first group included 35 patients who were treated by a combination of phosphogliv and cycloferon. The patients of the second group (n=33) received the standard treatment for NASH. The serum concentration of pro- (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines was studied according to ELISA method; laboratory equipment was manufactured by Sanofi Diagnostics Pasteur (France).

*Results.* It was found out that patients with NASH caused by MI demonstrated significant violations of the cytokine blood profile, mainly due to an elevated serum level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ). Complex standardized treatment of such patients, improving the clinical picture and biochemical indices, was not efficient enough. It rapidly restored the imbalance of the cytokine blood profile (CBP), in comparison with phosphogliv/cycloferon combination.

*Conclusion.* Use of hepatoprotector (phosphogliv) and immunomodulator (cycloferon) in therapy of patients with NASH caused by MI significantly contributes to complete balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, which indicates the CBP restoration.

**Keywords:** non-alcoholic steatohepatitis, infectious mononucleosis, cytokine blood profile.

## References

1. Roytberg G.E. *Vnutrennie bolezni. Pechen', zhelchevyvodyashchie puti, podzheludochnaya zheleza: uchebnoe posobie* [Internal diseases. Liver, biliary tract, pancreas: Work book]. Moscow; 2013. 623 (in Russian).
2. Polunina T.E. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni. Algoritm diagnostiki i lechebnoy taktiki: posobie dlya vrachey obshchey praktiki, terapevtov i gastroenterologov* [Non-alcoholic fatty liver disease. Diagnosis and treatment algorithm: Handbook for general practitioners, therapists and gastroenterologists]. Moscow; 2014. 32 (in Russian).
3. Butorova L.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak proyavlenie metabolicheskogo sindroma: epidemiologiya, patogeneza, osobennosti klinicheskogo proyavleniya, printsipy diagnostiki, vozmozhnosti lecheniya: posobie dlya vrachey* [Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, and treatment options: Physician's manual]. Moscow; 2012. 52 (in Russian).
4. Keruchenko A.L. *Sravnitel'naya kharakteristika kliniko-biokhimicheskikh, sonograficheskikh, elastograficheskikh pokazateley, tsitokinovogo profilya i rezul'taty terapii bol'nykh nealkogol'nykh steatogepatitom* [Comparative characteristics of clinical, biochemical, sonographic, and elastographic indices of cytokine profile and results of therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnoyarsk; 2012. 21 (in Russian).
5. Filippova O.Yu. Nadlishkova masa tila i ozhirinnya yak prichina progresuvannya endogennoi-intoksikatsii u patsientiv z nealkogol'noyu zhirovoyu khvoroboyu pechinki [Excessive body weight and obesity as a reason for endogenous intoxication in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Zaporozhskiy med. zhurn.* 2016; 3: 63–66 (in Ukraine).
6. Promenasheva T.E., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. Oksidativnyy stress – vazhneyshee zveno patogeneza nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Oxidative stress as a major pathogenic component of non-alcoholic fatty liver disease]. *Byulleten' VSNTS SO RAMN.* 2014; 5 (99): 80–83 (in Russian).
7. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V., Petrakov A.V. Perekisnoe okislenie lipidov i aktivnost' lipoprotein-assotsirovannoy fosfolipazy A2 v syvorotke krovi u bol'nykh nealkogol'noy bolezni'yu pecheni [Lipid peroxidation and A2 lipoprotein-associated phospholipase activity in blood serum in patients with non-alcoholic liver disease]. *Poliklinika.* 2015; 4: 9–15 (in Russian).
8. Zvyagintseva T.D., Glushchenko S.V. Lipotoksicheskiy stress i provospalitel'nye tsitokiny kak faktory razvitiya nealkogol'nogo steatogepatita [Lipotoxic stress and proinflammatory cytokines as developmental factors of non-alcoholic steatohepatitis]. *Farmatsiya.* 2014; 18: 46–49 (in Russian).
9. Eshanu V.S. Tsitokiny i ikh biologicheskie efekty pri nekotorykh boleznyakh pecheni [Cytokines and their biological effects during certain liver diseases]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2004; 5: 11–16 (in Russian).
10. Geyvandova N.I., Belova N.G., Aleksandrovich G.A. Syvorotochnye tsitokiny u bol'nykh nealkogol'noy zhirovoy bolezni'yu pecheni i ikh vzaimosvyaz' s vyrazhennost'yu morfologicheskikh izmeneniy [Serum cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease and their association to the severity of morphological changes]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2011; 1: 9–12 (in Russian).
11. Totolyan G.G. *Techenie khronicheskikh zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii u bol'nykh, infitsirovannykh virusami gerpesa (VPG-1, VPG-2, VEB, TSMV)* [Development of chronic liver diseases of various etiologies in patients with herpes viruses (HSV-1, HSV-2, EBV, CMV)]: avtoref. ... dis. kand. med. nauk. Moscow; 2012. 35 (in Russian).
12. Zhurakovska N.O. Rol' protsesiv perekisnogo okslennya lipidiv u mekhanizmax urazhennya pechinki pri infektsionomu mononukleozi [Lipid peroxidation in liver damage during infectious mononucleosis]. *Gepatologiya.* 2014; 4: 40–45 (in Ukraine).
13. L'vov N.D., Dudukina E.A. Klyuchevye voprosy diagnostiki Epshteyna–Barr virusnoy infektsii [Key issues of Epstein-Barr diagnosis of viral infection]. *Infektsionnyyebolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2013; 3: 24–33 (in Russian).
14. Kadaeva S.G. Pokazateli reaktivatsii khronicheskoy infektsii virusa Epshteyna–Barr [Indicators for reactivation of chronic Epstein-Barr virus infection]. *Vestnik molodogo uchenogo.* 2015; 2: 32–34 (in Russian).



15. Trigub D.V., Urazova O.I., Pomogaeva A.P. Urovni IL-4 i IL-10 v krovi u detey, bol'nykh infektsionnym mononukleozom, v zavisimosti ot etiologicheskogo varianta bolezni [IL-4 and IL-10 blood levels in infants with infectious mononucleosis, depending on disease etiology]. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 4: 16–20 (in Russian).
16. Agopian V.G. Liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: the new epidemic. *Ann Surg*. 2012; 256 (4): 624–633.
17. Drannik G.N., Frolov V.M., Peresadin N.A. Korrektsiya tsitokinovogo profilya krovi bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom s primeneniem immunoaktivnykh preparatov [Correction of the cytokine profile by immunoactive drugs in patients with non-alcoholic steatohepatitis]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2012; 4: 32–36 (in Russian).
18. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. *Voprosy gepatologii: uchebnoe posobie* [Questions of hepatology: Manual]. St. Petersburg; 2016. 367 (in Russian).
19. Oradova A.Sh., Kanzhigalina Z.K., Kasenova R.K. Laboratornaya diagnostika tsitokinov [Laboratory diagnosis of cytokines]. *Vestnik KazNMU*. 2015; 1: 357–362 (in Russian).

УДК 618.3-06:618.8

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.13994

## ПРЕЭКЛАМПСИЯ, ЭКЛАМПСИЯ: ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ

Р.Н. Степанова

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

e-mail: rimmans2006@gmail.com

*Преэклампсия (ПЭ) – патологическое состояние, осложняющее беременность и исчезающее с её окончанием. При этом осложнении у беременной формируется полиорганная недостаточность с нарушениями функций почек, печени, сосудистой системы, мозга (энцефалопатия), недостаточность функций фетоплацентарного комплекса. Эклампсия – сочетание ПЭ с одним или несколькими судорожными припадками, не связанными с неврологическими заболеваниями; при ней возможны инсульт, ДВС- и HELLP-синдромы, РДС взрослых. Эклампсию называют главным киллером беременных, её считают причиной 16 % случаев материнской смертности.*

*ПЭ считается классическим осложнением беременности. Ежегодно ПЭ поражает 1,5–8,0 млн женщин в развивающихся и до 370 тыс. беременных – в развитых странах. ПЭ – лидирующая причина материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Недавно её стали рассматривать как фактор риска заболеваний в последующей жизни женщины. В России для обозначения артериальной гипертензии у беременных с 1985 г. используется термин «гестоз». Причины ПЭ по-прежнему остаются нерасшифрованными, и вследствие ограниченности наших знаний этиологии ПЭ и неизвестной природы симптомов, определяемых при диагностике, «работающие» сегодня дефиниции и классификации продолжают оставаться противоречивыми. В статье рассматриваются терминология и классификации, которыми пользуются акушеры зарубежья и России. В целях реализации задач государственной программы перехода РФ на принятую в международной практике статистическую систему и для достижения сопоставимости отечественной и зарубежной медицинской информации Минздравом издан приказ № 170 от 27.05.1997 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра». В работе подчеркивается, что для достижения сопоставимости отечественной и зарубежной медицинской информации и унификации диагностических подходов необходимо в клинической практике использовать дефиниции Международной классификации болезней 10-й версии, в которой отсутствует термин «гестоз».*

**Ключевые слова:** преэклампсия, эклампсия, классификации, дефиниции МКБ-10, унификация информации.

**Преэклампсия (ПЭ)** – состояние, обусловленное нарушением функций нескольких систем организма; развивается только у беременных женщин; обычно проявляется артериальной гипертензией и протеинурией; редко осложняет беременность ранее 20-й нед. Примерно у 30 % пораженных ПЭ матерей формируется плацентарная недостаточность [1].

Для ПЭ характерно также редуцирование фетального роста [2]. Дети, рожденные женщинами, пораженными ПЭ, в подростковом возрасте страдают гипертензией, избыточным весом. Частота ПЭ у потомства, перенесшего влияние ПЭ *in utero*, в 3 раза выше,

чем у их сиблингов, матери которых, вынашивая беременность, не страдали от ПЭ. Кардиоваскулярный риск у рожденных матерью с ПЭ детей начинает действовать ещё *in utero* [3].

У женщин с ранней (<32 нед.) манифестацией ПЭ после родов в 2 раза чаще формируется метаболический синдром по сравнению с женщинами с поздним началом сосудистых осложнений беременности [4]. Неосложненная артериальная гипертензия (АГ) беременных не ухудшает прогноз, но при развитии ПЭ частота осложнений и смертности матерей и новорожденных увеличивается [5, 6].

**Эклампсия** – сочетание ПЭ с одним или несколькими судорожными припадками, не связанными с неврологическими заболеваниями; при ней возможны инсульт, ДВС- и HELLP-синдромы, РДС взрослых. Экламptические судороги считают одним из клинических проявлений и конечной стадией ПЭ [7, 8].

Согласно данным ВОЗ (2014), эклампсия обуславливает примерно 14 % случаев материнской смертности и в структуре её причин занимает 2-е место после акушерского кровотечения [9].

В России уровень материнской смертности от эклампсии в 2003 г. был равен 13 % [10].

Вследствие ограниченности наших знаний этиологии индуцированной беременностью гипертензии и неизвестной природы выявляемых при диагностике симптомов «работающие» сегодня дефиниции и классификации продолжают оставаться противоречивыми [8]. В обстоятельном обзоре литературы по этой проблеме J. Zhang et al. подробно суммированы различия между современными классификациями и дефинициями ПЭ, а также рассмотрены публикации, касающиеся гестационной гипертензии (гипертензия без протеинурии), ПЭ (гипертензия+протеинурия) и эклампсии (ПЭ+конвульсии) [11].

**Согласно Working Group of the NHBPEP (2000) классификация гипертензивных расстройств у беременных** включает:

- 1) гестационную гипертензию (бывшую прежде беременностью индуцированной гипертензией),
- 2) преэклампсию,
- 3) эклампсию,
- 4) преэклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию;
- 5) хроническую гипертензию.

Индуцированная беременностью гипертензия (ИБГ), или синдром гипертензии с протеинурией или без неё и отеками, обычно клинически манифестирует в позднюю беременность и регрессирует после рождения концепта.

Термин «гестационная гипертензия» в англоязычной литературе используют для описания клинической формы гипертензии без протеинурии, ассоциированной с беременностью. В конце XX в. этот термин был

равнозначен дефиниции «гипертензия, индуцированная беременностью» [12]. В русскоязычных учебниках акушерства эту специфическую для беременности патологию именовали «гипертензия беременных», «моносимптомный токсикоз» [13].

Хроническая артериальная гипертензия определяется как имевшееся до 20 нед. беременности повышенное артериальное давление или наличие его у женщины до гестации [14].

Преэклампсия – состояние, обусловленное нарушением функций нескольких систем организма беременной вследствие формирующейся полиорганной недостаточности. ПЭ считается классическим осложнением беременности, она отягощает гестацию у 6–8 % беременных в развивающихся странах и у 0,4 % – в развитых. Ежегодно ПЭ поражает 1,5–8,0 млн женщин в развивающихся и 50–370 тыс. беременных – в развитых странах.

H.D. Корсов и S. Ananth Karumanchi дают такое определение: ПЭ – комплекс специфических для беременности заболеваний, при котором задействованы генетические, иммунологические факторы и факторы окружающей среды; характеризуется впервые возникшей после 20 нед. гестации гипертензией, протеинурией и отеками [15].

Термином «вторичная», «сочетанная ПЭ» определяют ПЭ, наложившуюся на хроническую артериальную гипертензию. Частота вторичной ПЭ равна 5,2 %; при умеренной артериальной гипертензии – 18,4 %; при тяжелой хронической гипертензии – до 100 %.

У чернокожих женщин, страдающих хронической артериальной гипертензией, ПЭ наслаивается чаще, чем у европеоидов: 36,4 и 16,5 % соответственно [16].

Недавно было показано, что вторичная ПЭ способна персистировать у пациенток более двух лет после родов [17].

Эклампсия, как уже отмечалось, есть сочетание ПЭ с одним или несколькими судорожными припадками, не связанными с неврологическими заболеваниями. Э. Норвитц и Д. Шардж предлагают считать эклампсию ближайшим осложнением ПЭ, а также инсульта, ДВС- и HELLP-синдромов, РДС взрослых; экламptические судороги считают

одним из клинических проявлений и конечной стадией ПЭ [18].

R.L. Goldenberg и E.M. McClure называют эклампсию главным киллером беременных. Эклампсию считают причиной 16 % случаев материнской смертности, причем чернокожие женщины умирают в 2–3 раза чаще белых [19].

Эклампсию, наложившуюся на хроническую артериальную гипертензию, предлагают также называть сочетанной эклампсией [7].

#### **Классификация МКБ-10:**

- 011 Существовавшая ранее артериальная гипертензия с присоединившейся протеинурией;
- 012.0 Вызванные беременностью отеки с протеинурией;
- 013 Вызванная беременностью артериальная гипертензия без значительной протеинурии; легкая преэклампсия (нефропатия легкой степени);
- 014 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией;
- 014.0 Преэклампсия (нефропатия средней тяжести);
- 014.1 Тяжелая преэклампсия;
- 014.9 Преэклампсия (нефропатия неуточненная);
- 015 Эклампсия;
- 015.0 Эклампсия во время беременности;
- 015.1 Эклампсия в родах;
- 015.2 Эклампсия в послеродовом периоде;
- 016 Артериальная гипертензия у матери неуточненная; преходящая гипертензия во время беременности.

Клинические рекомендации, изложенные в письме МЗ РФ № 15-4/10/2–7138 от 23 сентября 2013 г., предлагают отечественным акушерам пользоваться следующей клинической классификацией.

#### **Клиническая классификация гипертензивных расстройств во время беременности:**

- преэклампсия и эклампсия;
- преэклампсия и эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии;
- гестационная (индуцированная беременностью) артериальная гипертензия;
- хроническая артериальная гипертензия (существовавшая до беременности);

- гипертоническая болезнь;
- вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия.

В советской учебной литературе гипертензивные осложнения беременности описывали термином «поздний токсикоз беременных». Выделяли клинические формы: водянка беременных, нефропатия беременных с тремя степенями тяжести; преэклампсия и эклампсия. С 1985 г. термин «поздний токсикоз» у нас эволюционировал в «гестоз». В классификации МКБ-10 термин «гестоз» отсутствует.

В национальном руководстве «Акушерство» указывается, что термин «гестоз» является производным от латинского «gestatio – беременность», что сильно удивляет, так как беременность по-латински – «graviditas», а «gestatio» означает «беременность» в переводе с английского [20].

Англоязычное слово «gestosis» составлено из «gestatio» и латинского суффикса «osis», означающего «патологический процесс, дегенеративное заболевание, хроническое болезненное состояние». С учетом этого термин «gestosis» означает «осложненное течение беременности» (опять же по-английски).

Необходимо отметить, что англоязычные акушеры по каким-то не совсем ясным для нас причинам не используют в своих классификациях термин «гестоз», но для акушеров России он стал «невыразимо родным». Более того, акушеры родовспомогательных учреждений, в частности Орловской области, употребляют термины «гестоз, отечная форма», «гестоз, отечно-гипертензивная форма», «гестоз, смешанная форма». Все попытки идентифицировать источник этих терминов для нас оказались безуспешными.

Термин «ОПГ-гестоз» в России был рекомендован к использованию пленумом Всесоюзного научного общества акушеров-гинекологов (г. Ивано-Франковск, 1985 г.) вместо термина «поздний токсикоз» и в соответствии с терминологией FIGO (ЕРН-гестоз). В 1986 г. в г. Чебоксары состоялся Межведомственный научный совет по акушерству и гинекологии, на котором было решено использовать в РФ для обозначения этого осложнения беременности термин «гестоз».

Проблемы диагностики ИБГ оказываются глубже, чем дефиниции сами по себе. До настоящего времени отсутствует консенсус относительно измерения артериального давления (АД) по Короткову (считать фазу «4» или фазу «5» для регистрации диастолического давления). Остались технически не решенными такие проблемы, как ширина манжетки и позиция пациентки при измерении АД (сидя или лежа на боку). Появление доплерометрических регистраторов АД стало дополнительным источником вариаций при измерении АД. Кроме того, появление тест-полосок для детекции протеинурии подняло вопрос о специфичности и чувствительности этого способа исследования. Все различия в дефинициях и неоднозначных результатах исследований способствуют немалым ошибкам в диагностике и различиям в определении частоты ПЭ.

В работах О.В. Макарова и соавт. [21], В.Е. Радзинского [22], в национальном руководстве «Акушерство» [20], трудах F.G. Cunningham et al. подробно обсуждаются минусы и плюсы созданных к настоящему времени классификаций гипертензивных расстройств у беременных женщин. О.В. Макаров даже разработал собственную классификацию гестоза, в которой подчеркивает необходимость выделения таких нозологий, как преэклампсия и эклампсия. Обоснование этому – не только традиции отечественного акушерства,

но и догма 1926 г.: «Нет эклампсии без эклампсизма (преэклампсии), но есть преэклампсия без эклампсии».

Таким образом, единая общеупотребимая за рубежом и в РФ классификация гипертензивных расстройств у беременных не создана, о чем свидетельствуют разнообразие определений и терминов в МКБ-10, а также многочисленные публикации, освещающие разноречивую статистику учета тяжелых форм ПЭ. Так, по классификации Американской ассоциации акушеров и гинекологов их частота значительна и составляет 33,4–40,5 %, тогда как отечественная классификация и разные источники сообщают о 1,14–6,00 % частоте тяжелых клинических форм ПЭ [22].

Между тем в целях реализации задач Государственной программы перехода РФ на принятую в Международной практике статистическую систему и для достижения сопоставимости отечественной и зарубежной медицинской информации Минздравом России был издан приказ № 170 от 27.05.1997 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на *Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра*». Однако на практике приказ МЗ РФ игнорируется, а акушеры по-прежнему используют термин «гестоз» и его клинические разновидности, представленные в национальном руководстве «Акушерство».

## Литература

1. Walker J.J. Pre-eclampsia. Lancet. 2000; 356: 1260–1265.
2. Powe C.E., Ecker J., Rana S. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204 (5): 425e1–425e5.
3. Ophir E., Dourleshter G., Hirsh Y. Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006; 85 (10): 1172–1178.
4. Stekkinger E., Zandstra M., Peeters L., Spaanderman M. Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. Obstet. Gynecol. 2009; 114 (5): 1076–1084.
5. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet. Gynecol. 2004; 104 (6): 1367–1391.
6. WHO. Reduction of maternal mortality. Geneva; 2005. 41.
7. Бекман Ч., Линг Ф., Баржански Б. Акушерство и гинекология. М.: Медицинская литература; 2004. 584.
8. Степанова Р.Н. Эпидемиология преэклампсии: прогноз и профилактика. Орел: ФГБОУ ОГУ; 2014. 167.
9. Trends in maternal mortality: 1990 to 2013. Estimates by WHO. UNICEF, UNFPA. The World Bank and the United Nations Population Division; 2014. 56.

10. Обзор показателей деятельности учреждений службы охраны материнства и детства в 2003 году. М.: МЗ РФ; 2004.15.
11. Zhang J., Zeisler J., Hatch M. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol. Rev.* 1997; 19 (2): 218–232.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (1), suppl.: 1–22.
13. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. *Williams Obstetrics*, 22th ed. NY-Toronto: MC GRAW-Hill; 2005. 1441.
14. Бодяжина В.И., Жмакин К.Н., Кирющенко А.П. *Акушерство*. М.: Медицина; 1986. 496.
15. Kopcow H., Karumanchi S. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 76: 23–29.
16. Rey E., Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 410–416.
17. Berks D., Steegers E.A., Molas M. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 1307–1314.
18. Норвитуц Э.Р., Шардж Д.О. *Наглядное акушерство и гинекология*. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003. 144.
19. Goldenberg R.L., McClure E.M. Maternal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 293–295.
20. *Акушерство: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 1187.
21. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 174.
22. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. М.: Изд-во журнала Status Praesens; 2011. 688.

## PRECELAMPSIA, ECLAMPSIA: TERMINOLOGY AND CLASSIFICATION

R.N. Stepanova

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

e-mail: rimmans2006@gmail.com

*Preeclampsia (PE) is a pathological condition that complicates pregnancy and subsides with its end. During this complication, a multiple organ failure is formed in pregnant women with impaired functions of kidneys, liver, vascular system, brain (encephalopathy), and deficiency of fetoplacental complex. Eclampsia is a combination of PE with one or more seizures, not associated with neurologic diseases. Eclampsia can be associated with stroke, DIC- and HELLP-syndromes, and ARDS in adults.*

*Eclampsia is said to be the main killer of pregnant women. It causes 16 % of maternal deaths. PE is considered a classic complication during pregnancy. Every year, PE affects 1.5–8.0 million women in developing countries and up to 370 000 pregnant women in developed countries. PE is the leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Recently, it has been considered as a risk factor for subsequent diseases. In Russia, the term “gestosis” refers to hypertension in pregnant women since 1985. PE causes still remain unsolved. Due to the limited knowledge of PE etiology and the unknown nature of the identified symptoms, the existing definitions and classifications remain controversial. The article deals with the terminology and classifications used by foreign and Russian obstetricians.*

*In order to achieve the objectives of the RF state program on transition to the statistical system adopted in the international practice and to achieve comparability of domestic and foreign medical information, the Ministry of Health issued an order No. 170 (27.05.1997) “On the transition of departments and institutions of RF public health services to the international statistical classification of diseases and health-related problems, the 10<sup>th</sup> revision”. The paper emphasizes that in order to achieve comparability of domestic and foreign medical information and unification of diagnostic approaches, it is necessary to use the International Classification of Diseases (10<sup>th</sup> revision) in clinical practice. However, the term “gestosis” is not included into ICD-10 version.*

**Keywords:** *preeclampsia, eclampsia, classification, ICD-10 definitions, unification.*

## References

1. Walker J.J. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000; 356: 1260–1265.
2. Powe C.E., Ecker J., Rana S. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (5): 425e1–425e5.
3. Ophir E., Dourleshter G., Hirsh Y. Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85 (10): 1172–1178.
4. Stekkinger E., Zandstra M., Peeters L., Spaanderman M. Early-onset preeclampsia and the prevalence of postpartum metabolic syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (5): 1076–1084.
5. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104 (6): 1367–1391.
6. WHO. *Reduction of maternal mortality*. Geneva; 2005. 41.
7. Bekman Ch., Ling F., Barzhanski B. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and gynecology]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2004. 584 (in Russian).
8. Stepanova R.N. *Epidemiologiya preeklampsii: prognoz i profilaktika* [Epidemiology of preeclampsia: prognosis and prevention]. Orel: FGBOU OGU; 2014. 167 (in Russian).
9. *Trends in maternal mortality: 1990 to 2013*. Estimates by WHO. UNICEF, UNFPA. The World Bank and the United Nations Population Division; 2014. 56.
10. *Obzor pokazateley deyatel'nosti uchrezhdeniy sluzhby okhrany materinstva i detstva v 2003 godu* [Review of activity indicators of institutions of maternity and childhood protection in 2003]. Moscow: MZ RF; 2004. 15 (in Russian).
11. Zhang J., Zeisler J., Hatch M. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. *Epidemiol. Rev.* 1997; 19 (2): 218–232.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (1), suppl.: 1–22.
13. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. *Williams Obstetrics, 22th ed.* NY-Toronto: MC GRAW-Hill; 2005. 1441.
14. Bodyazhina V.I., ZHmakin K.N., Kiryushchenkov A.P. *Akusherstvo* [Obstetrics]. Moscow: Meditsina; 1986. 496 (in Russian).
15. Kopcow H., Karumanchi S. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 76: 23–29.
16. Rey E., Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171: 410–416.
17. Berks D., Steegers E.A., Molas M. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 1307–1314.
18. Norvitts E.R., Shardzh D.O. *Naglyadnoe akusherstvo i ginekologiya* [Illustrated obstetrics and gynecology]. Moscow: GEOTAR-MED; 2003. 144 (in Russian).
19. Goldenberg R.L., McClure E.M. Maternal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205: 293–295.
20. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1187 (in Russian).
21. Makarov O.V., Nikolaev N.N., Volkova E.V. *Arterial'naya gipertenziya u beremennykh. Tol'ko li gestoz?* [Arterial hypertension in pregnant women. Is it only gestosis?] Moscow: GEOTAR-Media; 2006. 174 (in Russian).
22. Radzinskiy V.E. *Akusherskaya agressiya* [Obstetrician's aggression]. Moscow: Izd-vo zhurnala Status Praesens; 2011. 688 (in Russian).

УДК 618.14-018-02-092-07-085  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14044

## УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ И ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЭНДОМЕТРИИ ЖЕНЩИН, ПРИНИМАЮЩИХ ТАМОКСИФЕН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

И.М. Ордианц<sup>1</sup>, Е.В. Дмитриева<sup>1</sup>, А.А. Куулар<sup>1</sup>,  
Д.С. Новгинов<sup>2</sup>, Ф.М. Есеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ», г. Москва, Россия

e-mail: kafedra-aig@mail.ru

*Цель работы – улучшение диагностики болезней эндометрия при лечении опухоли молочной железы тамоксифеном в постменопаузе.*

*Материалы и методы.* Обследовано 140 женщин со структурными изменениями эндометрия в постменопаузе, из них 70 пациенток, не принимавших тамоксифен (I группа), и 70 пациенток, принимавших тамоксифен (II группа). В дальнейшем все пациентки были разделены на группы в зависимости от морфологической характеристики эндометрия. Была разработана программа исследования, предусматривающая клинико-статистический анализ, сонографическое исследование органов малого таза, гистероскопию с РДВ слизистой матки, морфологическое исследование эндометрия, исследование уровня экспрессии ER и PR, соотношение их изоформ в эндометрии, статистическую обработку полученных результатов.

*Результаты.* Железистая гиперплазия эндометрия у женщин с опухолями молочной железы, принимавших тамоксифен в постменопаузе, характеризуется высокой экспрессией рецепторов к стероидным гормонам как в железах, так и в строме эндометрия (эстрогеновых рецепторов в эпителии желез –  $281,0 \pm 9,7$ ; в строме –  $262,3 \pm 8,8$ ; прогестероновых рецепторов –  $289,4 \pm 10,2$  и  $259,6 \pm 7,9$  соответственно), в отличие от железисто-кистозной атрофии эндометрия (эстрогеновых рецепторов в эпителии желез –  $44,9 \pm 5,3$ ; в строме –  $57,2 \pm 7,1$ ; прогестероновых рецепторов –  $18,5 \pm 4,6$  и  $14,2 \pm 3,8$  соответственно). На основании полученных результатов иммуногистохимического исследования ткани эндометрия был проведен ROC-анализ, выявивший пороговые значения уровня экспрессии ER в эпителии и строме – 167,6 и 123,3 соответственно; PR в эпителии и строме был равен 199 и 70 соответственно.

*Выводы.* Подводя итог, можно заключить, что перспективными для научного поиска молекулярных детерминант пролиферативных процессов эндометрия являются разработанные критерии оценки риска для женщин с опухолями молочной железы, принимающих тамоксифен в постменопаузе, которые позволили повысить точность диагностики болезней эндометрия при лечении и снизить частоту неоправданных оперативных вмешательств в 2 раза.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, тамоксифен, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, постменопауза.

**Введение.** Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в 1977 г. впервые рекомендовало тамоксифен для лечения опухолей молочной железы у женщин в постменопаузе. Позднее препарат был зарегистрирован еще в 110 странах. В течение последних 25 лет FDA постоянно уточняло показания к применению тамоксифена. С 1990 г. препарат рекомендован для адъювантной те-

рапии ER+-опухолей молочной железы у женщин в пре- и постменопаузе. Вопросы, касающиеся использования тамоксифена и гинекологических осложнений, стали волновать врачей еще в 1985 г., когда впервые было предположено существование связи между приемом антиэстрогенных препаратов, конкурентно ингибирующих периферические эстрогеновые рецепторы (ER), и возникновением рака эндометрия (РЭ) [1].



Все известные антиэстрогены, являясь частичными агонистами эстрадиола, могут вызывать следующие изменения: увеличение частоты гиперпластических процессов в эндометрии; формирование очагов аденомиоза; увеличение вероятности развития РЭ; увеличение размеров матки за счет миоматозных узлов [2–5].

Неоспоримые преимущества длительно (5 и более лет) применения тамоксифена доказаны в широкомасштабных исследованиях 30 тыс. пациенток: отмечены уменьшение смертности на 26 %, снижение рецидивирования заболевания и частоты возникновения рака в противоположной молочной железе на 47 % [6]. Ряд исследователей отмечали сокращение рецидивов на 27 % и уменьшение риска смертельного исхода у пациенток до 55 лет на 17 %, а после 55 лет – на 36 % [7]. В то же время ретроспективные и наблюдательные исследования доказали, что у женщин в постменопаузе, принимавших антиэстрогенные препараты, риск развития полипов цервикального канала и эндометрия, гиперплазии и рака эндометрия возрастает в два раза [8]. Необходимость ранней диагностики и динамического наблюдения состояния эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен, на сегодняшний день остается предметом обсуждения [9–12].

В настоящее время перспективным научным направлением остается поиск причин неэффективности гормонотерапии, среди которых рассматриваются различные варианты формирования резистентности к тамоксифену. Изучается структура рецепторов эстрогенов, а также факторы, сопряженные с их активацией [13–15].

Противоречивость исследований по данной проблеме, сложившаяся порочная практика назначения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания (РДВ) слизистой матки с целью диагностики структурных изменений эндометрия у женщин, принимающих тамоксифен при лечении опухоли молочной железы в постменопаузе, обуславливают необходимость дальнейших научных изысканий. Изучение молекулярных детерминант пролиферативных процессов эндометрия требует выработки научно обос-

нованных критериев, повышающих точность и снижающих частоту неоправданных оперативных вмешательств [16].

**Цель исследования.** Улучшить диагностику болезней эндометрия при лечении опухоли молочной железы тамоксифеном в постменопаузе.

**Материалы и методы.** Обследовано 140 женщин со структурными изменениями эндометрия в постменопаузе, из них 70 пациенток, не принимавших тамоксифен (I группа), и 70 пациенток, принимавших тамоксифен (II группа). В дальнейшем все пациентки были разделены на группы в зависимости от морфологической характеристики эндометрия.

В соответствии с целью и задачами был исследован уровень экспрессии ER и PR, соотношение их изоформ в эндометрии всех 140 женщин.

Для иммуногистохимического (ИГХ) исследования из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые монтировали на высокоадгезивные стекла (Polysine Slides, «Menzel GmbH & Co KG», Федеративная Республика Германия). В качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи антитела против anti-PR (1E2); anti-ER (SP1) (Ventana). Депарафинирование, регидратацию, демаскировку антигена, окраску производили при помощи специализированной автоматизированной системы Ventana BenchMark® ULTRA (США). Оценку ИГХ-реакции производили полуколичественным методом, используя стандартный подход – подсчет числа клеток, экспрессирующих маркер на 100 клеток в десяти полях зрения. Результаты ИГХ-реакции для ER и PR оценивали в баллах по шкале Allred (сумма баллов количества иммуноокрашенных клеток и интенсивности окрашивания).

Для того чтобы оценить прогностическую эффективность метода ИГХ, нами был произведен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve – операционные характеристические кривые наблюдателя).

**Результаты и обсуждение.** При железисто-кистозной атрофии эндометрия у женщин с опухолью молочной железы, принимавших

тамоксифен в постменопаузе, выявлен слабый равномерный уровень экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону в эпителии желез. Доля ядер, экспрессирующих ER в железистом эпителии, составила 88,6 % ( $44,9 \pm 5,3$ ), в клетках стромы – 29,3 % ( $57,2 \pm 7,1$ ), а доля ядер, экспрессирующих PR в железистом эпителии, составила 81,2 % ( $18,5 \pm 4,6$ ), в клетках

стромы – 17,4 % ( $14,2 \pm 3,8$ ). В то время как при гиперпластических процессах эндометрия доля ядер, экспрессирующих ER в железистом эпителии, составила 83,8 % ( $281,0 \pm 9,7$ ), в клетках стромы – 59,3 ( $262,3 \pm 8,8$ ), а доля ядер, экспрессирующих PR в эпителии желез, составила 66,9 % ( $289,4 \pm 10,2$ ), в клетках стромы – 52,7 % ( $259,6 \pm 7,9$ ) (табл. 1).

Таблица 1

## Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам

| Морфологическая картина | I группа |                                 |                 |                                 |                 | II группа |                                 |                   |                                 |                 |
|-------------------------|----------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|-----------|---------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|                         | N        | Рецепторы к ER (H-score, баллы) |                 | Рецепторы к PR (H-score, баллы) |                 | N         | Рецепторы к ER (H-score, баллы) |                   | Рецепторы к PR (H-score, баллы) |                 |
|                         |          | Эпителий желез                  | Строма          | Эпителий желез                  | Строма          |           | Эпителий желез                  | Строма            | Эпителий желез                  | Строма          |
| ЖКАЭ                    | -        | -                               | -               | -                               | -               | 229       | $44,9 \pm 5,3$                  | $57,2 \pm 7,1$    | $18,5 \pm 4,6$                  | $14,2 \pm 3,8$  |
| ЖГЭ                     | 48       | $282,0 \pm 6,1$                 | $261,5 \pm 4,3$ | $261,8 \pm 4,5$                 | $252,9 \pm 3,3$ | 114       | $281 \pm 9,7^*$                 | $262,3 \pm 8,8^*$ | $289,4 \pm 0,2$                 | $259,6 \pm 7,9$ |
| ПЭ                      | 222      | $231,7 \pm 4,2$                 | $230,4 \pm 2,8$ | $210,5 \pm 8,2$                 | $212,2 \pm 6,7$ | 227       | $277,4 \pm 10,6$                | $256,6 \pm 9,4$   | $272,7 \pm 10,1$                | $194,8 \pm 8,3$ |

**Примечание.** \* – статистически значимые различия между пациентками, принимавшими и не принимавшими тамоксифен ( $p < 0,05$ ).

На основании вышесказанного нами был проведен ROC-анализ, выявивший пороговые значения уровня экспрессии ER в эпителии и строме – 167,6 и 123,3 соответственно; PR в эпителии и строме – 199 и 70 соответственно.

Прогностическая ценность площади под кривой была наибольшей для показателей уровня экспрессии рецепторов к эстрогену в железистом эпителии:  $AUC = 0,928 \pm 0,100$ . Чувствительность метода составила 87,37 %, специфичность – 86,21 %, пороговое значение cut off равно 167,6. Площадь под кривой для показателей ER в эндометриальной строме –  $AUC = 0,857 \pm 0,100$ . Чувствительность и специфичность данного метода в области порогового значения составила 85,4 и 72,41 % соответственно, пороговое значение cut off равно 123,3.

Площадь под ROC-кривой экспрессии рецепторов к прогестерону в железистом эпителии составила  $AUC = 0,902 \pm 0,100$ . Пороговое значение в точке cut off – 199,00 (H-score, баллы). Чувствительность и специфичность метода составили 82,93 и 93,1 % соответственно.

Площадь под ROC-кривой показателей уровня экспрессии PR в эндометриальной строме –  $AUC = 0,901 \pm 0,100$ , точка cut off равна 70. Чувствительность и специфичность метода составили 85,37 и 86,21 % соответственно.

Полученные нами результаты иммуногистохимии согласуются с данными исследований других авторов [13], которые отмечали, что действие тамоксифена развивается в двух направлениях. В качестве первого рассматривали классический геномный путь активации, который осуществляется посредством взаимодействия эстрадиола с активационным центром AF-2 (activating functions – AF-2) рецептора. На эту же мишень воздействует и тамоксифен, являясь конкурентным антагонистом эстрадиола. На основании полученных нами результатов можно предположить, что железисто-кистозная атрофия эндометрия (41,4 %) обусловлена данным путем активации.

Реализация неклассического геномного пути активации рецепторов эстрогенов-альфа ( $ER\alpha$ ) происходит под воздействием ряда ростовых факторов (IGF-1, EGFR, Her-2/neu,

TGF- $\beta$ ), способных активировать домен AF-1 ER $\alpha$ , который не блокируется тамоксифеном, что может быть связано с развитием гиперпластических процессов эндометрия (58,6 %).

**Закключение.** Морфологическими особенностями эндометрия женщин с опухолями молочной железы, принимавших тамоксифен в постменопаузе, являются простая железистая гиперплазия эндометрия без атипии (20 %), полипоз эндометрия (38,6 %) и железисто-кистозная атрофия эндометрия (41,4 %). При простой железистой гиперплазии эндометрия без атипии и полипозе эндометрия отмечена умеренная экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, в то время как при железисто-кистозной атрофии эндометрия выявлена низкая экспрессия рецепторов.

Для повышения точности диагностики гиперпластических процессов эндометрия у женщин с опухолями молочной железы, принимавших тамоксифен в постменопаузе, морфологическое исследование необходимо дополнять иммуногистохимическим методом определения эстрогеновых и прогестероно-

вых рецепторов. Разработанный комплекс диагностических мероприятий, включающий на первом этапе обследования ультразвуковое исследование органов малого таза, аспирационную биопсию эндометрия под контролем офисной гистероскопии, а на втором – морфогистохимическое исследование рецептивности тканей эндометрия, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, позволит улучшить дифференциальную диагностику заболеваний эндометрия и снизить число неоправданных оперативных вмешательств.

Таким образом, выбор лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия следует осуществлять с учетом иммуногистохимической характеристики рецепторного статуса эндометрия (эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эпителии и строме). На наш взгляд, перспективными для дальнейшего научного поиска направлениями являются разработка других критериев риска и прогноз развития структурных изменений эндометрия у женщин с опухолями молочной железы, принимающих антиэстрогенные препараты.

## Литература

1. Killackey M.A. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep.* 1985; 69: 237–238.
2. Демакова Н.А., Алтухова О.Б., Пахомов С.П., Орлова В.С. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация.* 2014; 4: 177–182.
3. Chia K., Wolff A.C. With maturity comes confidence: EBCTCG tamoxifen update. *Lancet.* 2011; 378 (9793): 747–749.
4. Jindal A., Mohi M.K., Kaur M., Kaur B., Singla R., Singh S. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *Journal of mid-life health.* 2015; 6 (2): 59–65.
5. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer. *Oncology Letters.* 2015; 9 (4): 1495–1501.
6. Мамиконян И.О. Тактика ведения больных с патологией эндометрия на фоне адъювантной терапии рака молочной железы в постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015. 19.
7. Паталяк С.В. Эффективность гормонотерапии у пациенток с люминальным типом рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2014. 18.
8. Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Бабышкина Н.Н., Паталяк С.В. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток с люминальным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 3: 40–44.
9. Dees E.C., Carey L.A. Improving Endocrine Therapy for Breast Cancer: It's Not That Simple. *Journal of Clinical Oncology.* 2013; 31 (2): 171–173.
10. Obiorah I., Jordan V.C. Progress in endocrine approaches to the treatment and prevention of breast cancer. *Maturitas.* 2011; 70 (4): 315–321.

11. Sestak I., Cuzick J. Preventive therapy for breast cancer. *Current Oncology Reports*. 2012; 14 (6): 568–573.
12. Lindahl G., Saarinen N., Abrahamsson A., Dabrosin C. Tamoxifen, flaxseed and the lignan enterolactone increase stroma- and cancer cell-derived IL-1Ra and decrease tumor angiogenesis in estrogen-dependent breast cancer. *Cancer Res*. 2011; 71 (1): 51–60.
13. Dalbert D.B., Rodríguez de la Peña M.M., Figuered A., Mural J., Bartt O., Subiela R., Rossi C., Bazán G. Tamoxifen and endometrial disease in patients with breast cancer. *Medicina (B Aires)*. 2013; 72 (2): 97–103.
14. Jordan V.C. Linking estrogen-induced apoptosis with decreases in mortality following long-term adjuvant tamoxifen therapy. *JNCI Journal of the Nationale Cancer Institute*. 2014; 106 (2): 296–301.
15. Shoda T., Kato M., Harada R., Fujisato T., Okuhira K., Demizu Y., Inoue H., Naito M. Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators. *Bioorganic and Medical Chemistry*. 2015; 23 (13): 3091–3096.
16. Thanaprapasr D. Targeted endometrial cancer therapy as a future prospect. *Womens Health (Lond)*. 2013; 9 (2): 189–199.

## POSTMENOPAUSAL ESTROGEN AND PROGESTERONE EXPRESSION LEVEL IN ENDOMETRIUM OF FEMALES UNDER TAMOXIFEN

I.M. Ordiyants<sup>1</sup>, E.V. Dmitrieva<sup>1</sup>, A.A. Kuular<sup>1</sup>, D.S. Novginov<sup>2</sup>, F.M. Eseneeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital named after Brothers Bakhrushins, Moscow, Russia

e-mail: kafedra-aig@mail.ru

*The aim of the work is to improve the diagnosis of endometrial diseases while treating breast cancer with tamoxifen in postmenopausal women.*

*Materials and Methods.* We examined 140 postmenopausal women with structural changes in the endometrium; 70 patients were taking tamoxifen (group I) and 70 were not taking tamoxifen (group II). Subsequently, all the patients were divided into groups depending on the morphological characteristics of the endometrium. A research program has been developed that provides for clinical and statistical analysis, sonographic examination of pelvic organs, uterus hysteroscopy, endometrium morphological examination, examination of ER and PR expression level, the ratio of their isoforms in the endometrium, and statistical processing of the results obtained.

*Results.* Glandular endometrial hyperplasia in women with mammary tumors taking tamoxifen in postmenopause is characterized by high expression of receptors for steroid hormones in both glands and endometrial stroma (281.0±9.7 estrogen receptors in the gland epithelium, 262.3±8.8 estrogen receptors in the stroma; 289.4±10.2 progesterone receptors in the gland epithelium and 259.6±7.9 progesterone receptors in the stroma), in contrast to the glandular cystic atrophy of the endometrium (44.9±5.3 estrogen receptors in the gland epithelium, 57.2±7.1 estrogen receptors in the stroma; 18.5±4.6 progesterone receptors in the gland epithelium and 14.2±3.8 progesterone receptors in the stroma). Based on the results of immunohistochemical examination of endometrial tissue, the authors conducted ROC-analysis, revealing threshold values of ER expression level in epithelium and stroma (167.6 and 123.3, respectively); PR in the epithelium and stroma was equal to 199 and 70, respectively.

*Conclusion.* The developed risk assessment criteria for women with breast cancer taking tamoxifen in postmenopause are rather promising, as they allowed us to increase the diagnostic accuracy of endometrial diseases and twice to reduce the frequency of unjustified surgery.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, tamoxifen, estrogen receptors, progesterone receptors, postmenopause.

## References

1. Killackey M.A. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer. Treat. Rep.* 1985; 69: 237–238.
2. Demakova N.A., Altukhova O.B., Pakhomov S.P., Orlova V.S. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya giperplasticheskikh protsessov endometriya [Molecular and genetic mechanisms of endometrial hyperplastic processes]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Meditsina. Farmatsiya.* 2014; 4: 177–182 (in Russian).
3. Chia K., Wolff A.C. With maturity comes confidence: EBCTCG tamoxifen update. *Lancet.* 2011; 378 (9793): 747–749.
4. Jindal A., Mohi M.K., Kaur M., Kaur B., Singla R., Singh S. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy. *Journal of Mid-Life Health.* 2015; 6 (2): 59–65.
5. Hu R., Hilakivi-Clarke L., Clarke R. Molecular mechanisms of tamoxifen-associated endometrial cancer. *Oncology Letters.* 2015; 9 (4): 1495–1501.
6. Mamikonyan I.O. *Taktika vedeniya bol'nyh s patologiyey endometriya na fone adyuvantnoy terapii raka molochnoy zhelezy v postmenopauze* [Management of patients with endometrial pathology during adjuvant therapy for breast cancer in postmenopausal women]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2015. 19 (in Russian).
7. Patalyak S.V. *Effektivnost' gormonoterapii u patsientok s lyuminal'nym tipom rakom molochnoy zhelezy* [Effectiveness of hormone therapy in patients with luminal breast cancer]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tomsk; 2014. 18 (in Russian).
8. Slonimskaya E.M., Vtorushin S.V., Babyshkina N.N., Patalyak S.V. Rol' morfologicheskikh i geneticheskikh osobennostey stroeniya retseptorov estrogenov al'fa v razvitii rezistentnosti k endokrinoterapii tamoksifenom u patsientok s lyuminantnym rakom molochnoy zhelezy [Morphological and genetic characteristics of estrogen alpha receptor structure in the development of resistance to endocrine therapy with tamoxifen in patients with luminal breast cancer]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2014; 3: 40–44 (in Russian).
9. Dees E.C., Carey L.A. Improving Endocrine Therapy for Breast Cancer: It's Not That Simple. *Journal of Clinical Oncology.* 2013; 31 (2): 171–173.
10. Obiorah I., Jordan V.C. Progress in endocrine approaches to the treatment and prevention of breast cancer. *Maturitas.* 2011; 70 (4): 315–321.
11. Sestak I., Cuzick J. Preventive therapy for breast cancer. *Current Oncology Reports.* 2012; 14 (6): 568–573.
12. Lindahl G., Saarinen N., Abrahamsson A., Dabrosin C. Tamoxifen, flaxseed and the lignan enterolactone increase stroma- and cancer cell-derived IL-1Ra and decrease tumor angiogenesis in estrogen-dependent breast cancer. *Cancer Res.* 2011; 71 (1): 51–60.
13. Dalbert D.B., Rodríguez de la Peña M.M., Figuered A., Mural J., Bartt O., Subiela R., Rossi C., Bazán G. Tamoxifen and endometrial disease in patients with breast cancer. *Medicina (B Aires).* 2013; 72 (2): 97–103.
14. Jordan V.C. Linking estrogen-induced apoptosis with decreases in mortality following long-term adjuvant tamoxifen therapy. *JNCI Journal of the Nationale Cancer Institute.* 2014; 106 (2): 296–301.
15. Shoda T., Kato M., Harada R., Fujisato T., Okuhira K., Demizu Y., Inoue H., Naito M. Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators. *Bioorganic and Medical Chemistry.* 2015; 23 (13): 3091–3096.
16. Thanappapras D. Targeted endometrial cancer therapy as a future prospect. *Womens Health (Lond).* 2013; 9 (2): 189–199.

УДК 616.351-007.253-089.85  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14045

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ФИСТУЛОСКОПИИ ПРИ СЛОЖНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ РЕКТАЛЬНЫХ СВИЩАХ

П.В. Цыганков, В.С. Грошили, Г.А. Мрыхин,  
Е.В. Чернышова, М.И. Султанмурадов

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: groshilin@yandex.ru

*Целью исследования является разработка и внедрение модифицированной методики малоинвазивного лечения свищей прямой кишки с применением фистулоскопии.*

*Материалы и методы. Проведено лечение 31 пациента с хроническим парапроктитом. В зависимости от вида свища пациенты распределялись следующим образом: с транссфинктерными свищами – 19 чел. (61,3 %), экстрасфинктерными свищами I степени сложности – 5 (12,9 %), экстрасфинктерными свищами II степени сложности – 3 (9,7 %), экстрасфинктерными свищами III степени сложности – 4 (16,1 %). Все свищи носили рецидивный характер. В основной группе нами применен разработанный оригинальный способ лечения свищей прямой кишки (заявка на патент РФ № 2017144148/14 (075775)): пациенту, лежащему на операционном столе на спине с приподнятыми нижними конечностями, после обработки операционного поля растворами антисептиков в наружное отверстие свищевого хода под наркозом вводят жесткий фистулоскоп; в конце оперативного вмешательства через наружное отверстие свищевого хода в остаточную полость свищевого хода до её заполнения вводят фибриновый клей BioGlue.*

*Результаты. В группе больных, которым проводилась оригинальная видеоассистированная методика лечения, поздних послеоперационных осложнений, связанных с повреждением замыкательного аппарата прямой кишки, выявлено не было. Предлагаемая методика не оказала отрицательного влияния на запирающий аппарат прямой кишки и не способствовала развитию стриктур и недостаточности сфинктера.*

*Заключение. Предложенный оригинальный метод малотравматичен, способствует снижению вероятности развития нагноительных осложнений, а также не предусматривает дополнительной травмы запирающего аппарата прямой кишки, в связи с чем следует рассматривать его как метод выбора при оперативном лечении сложных транс- и экстрасфинктерных свищей.*

**Ключевые слова:** свищи прямой кишки, фистулоскопия, видеоассистированный метод лечения.

**Введение.** Более чем у 30 % больных являются сложные формы хронического парапроктита, такие как экстрасфинктерные свищи различной степени сложности, а также высокие транссфинктерные свищи, осложненные их ветвлением, наличием дополнительных свищевых ходов и гнойных полостей, а также упорным рецидивирующим течением [1, 2]. Данным заболеванием страдает до 0,5 % лиц трудоспособного возраста, что подтверждается данными профилактических осмотров и обращаемости больных с прямокишечными свищами [3–5]. Достаточно высокий удельный вес сложных ректальных свищей, как правило, является следствием

позднего обращения за специализированной помощью больных с острыми формами парапроктита и может свидетельствовать о нерациональном лечении данной патологии [2, 6].

Следует подчеркнуть, что высокие транссфинктерные и экстрасфинктерные свищи прямой кишки часто осложняются формированием инфильтративных изменений и гнойных полостей в параректальных клетчаточных пространствах и сопровождаются обострениями воспалительного процесса [4, 6, 7]. Это непосредственно приводит к возникновению и развитию тяжелых местных изменений, таких как деформация анального канала и промежности, рубцовая трансфор-

мация мышц аноректального запирающего аппарата, в связи с чем нередко развивается недостаточность запирающего аппарата прямой кишки.

Попытки радикального иссечения свищей при неудачных исходах оперативного лечения сопровождаются значительной травмой компонентов наружного и внутреннего сфинктеров и замещением их рубцовой тканью по мере заживления раны. Это чревато дисфункцией элементов тазового дна, развитием недержания кала и газов различной степени выраженности [2, 8]. По данным современных авторов, у пациентов с высокими рецидивными транссфинктерными и экстрасфинктерными свищами прямой кишки риск развития недостаточности запирающего аппарата прямой кишки достигает 83 % [2, 9].

Еще одним осложнением хронического парапроктита является пектеноз. Данные рубцовые изменения в стенке анального канала приводят к снижению эластичности и рубцовому сужению, вплоть до формирования стриктуры анального канала. Кроме того, длительное течение заболевания может привести к значительному ухудшению общего состояния больного и снижению качества его жизни на фоне вялотекущего хронического гнойного воспаления.

Радикальным методом лечения больных со сложными свищами прямой кишки является только хирургическое вмешательство [4, 10]. К настоящему времени опубликовано более 100 методов оперативного лечения больных с хроническим парапроктитом, свищами прямой кишки. Предложенные методы лечения ректальных свищей достаточно многообразны, некоторые из них получили широкое распространение и признание. Однако технологический процесс не стоит на месте, широкое развитие эндовидеохирургии послужило толчком к совершенствованию многих методик хирургического лечения больных, появлению внутрипросветной хирургии, позволяющей без широкого раневого доступа выполнять необходимый объем оперативного лечения. Реализация способов эндоскопически ассистированного лечения больных свищевыми формами хронического парапроктита при помощи фистулоскопа, без широкого иссече-

ния пораженной ткани и последующего длительного замещения ее рубцом представляет большой практический интерес [9–11].

Несомненным остается тот факт, что распространенность и частота рецидивов хронического парапроктита являются актуальной проблемой колопроктологии, а опыт его малоинвазивного лечения недостаточен. В связи с этим применение малоинвазивных эндоскопических методов лечения хронического парапроктита требует проведения анализа и определения критериев для показаний и противопоказаний к проведению этих методов.

**Цель исследования.** Разработка и внедрение модифицированной методики малоинвазивного лечения свищей прямой кишки с применением фистулоскопии, а также оценка клинической эффективности нового способа при сложных формах хронического парапроктита, рецидивных ректальных свищах.

**Материалы и методы.** В хирургическом отделении клиники РостГМУ проведено лечение 31 пациента с хроническим парапроктитом, рецидивными ректальными свищами. Среди больных – 21 мужчина (67,7 %) и 10 женщин (32,3 %). Средний возраст мужчин составил  $37,3 \pm 5,2$  года, женщин –  $42,1 \pm 7,1$  года. По длительности заболевания пациенты распределялись следующим образом: менее 6 мес. – 7 чел. (22,6 %), от 6 мес. до 1 года – 11 (35,5 %), от 1 до 3 лет – 5 (16,1 %), от 3 до 5 лет – 4 (12,9 %), более 5 лет – 4 (12,9 %). В исследование не включались больные со свищами на фоне опухолей и воспалительных заболеваний кишечника.

Пациентов с транссфинктерными свищами было 19 чел. (61,3 %), с экстрасфинктерными свищами I степени сложности – 5 (16,1 %), с экстрасфинктерными свищами II степени сложности – 3 (9,7 %), экстрасфинктерными свищами III степени сложности – 4 (12,9 %). Следует отметить, что все свищи носили рецидивный характер.

Включенные в исследование пациенты составили три сопоставимые по полу, возрасту и тяжести патологического процесса клинические группы, соответствующие критериям исследования. Принадлежность к группе определялась случайной выборкой при опре-

делении способа оперативного вмешательства. В I контрольной группе пациентам выполнялось иссечение свища с ликвидацией внутреннего отверстия и ушиванием его культи в промежностной ране (в т.ч. по методу Рыжих). Во II контрольной группе проводилось радикальное иссечение свища с сег-

ментарной проктопластикой путем перемещения П-образного слизисто-мышечного или полнослойного лоскута прямой кишки и его фиксации в анальном канале (патент РФ № 2472449, опубл. 20.01.2013). Структура групп сравнения представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение пациентов анализируемых групп по степени сложности свищей**

| Вид свищей                          | I группа |      | II группа |      | III группа |      |
|-------------------------------------|----------|------|-----------|------|------------|------|
|                                     | п        | %    | п         | %    | п          | %    |
| Транссфинктерные                    | 6        | 66,7 | 5         | 55,6 | 8          | 61,5 |
| Экстрасфинктерные I ст. сложности   | 1        | 11,1 | 2         | 22,2 | 2          | 15,4 |
| Экстрасфинктерные II ст. сложности  | 1        | 11,1 | 1         | 11,1 | 1          | 7,7  |
| Экстрасфинктерные III ст. сложности | 1        | 11,1 | 1         | 11,1 | 2          | 15,4 |
| Всего                               | 9        | 100  | 9         | 100  | 13         | 100  |

В основной группе применялся разработанный оригинальный способ лечения свищей прямой кишки (заявка на патент РФ № 2017144148/14 (075775)).

Согласно разработанному способу пациенту, лежащему на операционном столе в положении на спине с приподнятыми нижними конечностями, после обработки операционного поля растворами антисептиков в наружное отверстие свищевого хода под наркозом вводят жесткий фистулоскоп. Продвигая фистулоскоп по направлению к внутреннему отверстию свищевого хода, производят удаление некротических тканей из просвета свищевого хода при помощи специальных щипцов и гибкой щеточки для цитологии с кольцевой рукояткой из набора для фистулоскопии. Ориентируясь на дистальный конец фистулоскопа, определяют локализацию и конфигурацию внутреннего отверстия свищевого хода. Затем скальпелем выполняют прямолинейный разрез стенки прямой кишки и анального канала под углом 45° по отношению к зубчатой линии прямой кишки на расстоянии не менее 5 мм от края внутреннего отверстия свищевого хода, в обе стороны от его центра, общей длиной не менее 2 см. Затем выполняют дугообразный разрез, опи-

сывающий внутреннее отверстие свищевого хода и соединяющий края прямолинейного разреза. Производят линейные послабляющие разрезы длиной около 1 см перпендикулярно зубчатой линии прямой кишки в противоположных направлениях, заканчивая формирование лоскутов прямой кишки. Фистулоскоп извлекают и выполняют коагуляцию свищевого хода, например при помощи монополярного электрода. Пластику внутреннего отверстия свищевого хода проводят встречным перемещением до соприкосновения сформированных лоскутов прямой кишки и их сшиванием отдельными узловыми швами атравматичной нитью. В конце оперативного вмешательства через наружное отверстие свищевого хода в остаточную полость свищевого хода до её заполнения вводят фибриновый клей BioGlue.

Заявленным способом нами было проведено лечение 13 больных (35,1 %). Как видно из табл. 1, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, к данной группе исходно относились пациенты с более сложными формами хронического парапроктита.

Критериями эффективности лечения больных в группах сравнения являлись выраженность болевого синдрома, длительность пребывания в хирургическом стационаре,



частота развития гнойно-септических послеоперационных осложнений, частота развития анальной инконтиненции, частота развития рецидива заболевания как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Максимальный срок наблюдения пациентов составил 12 мес.

**Результаты и обсуждение.** Итоги лечения показали, что видеоассистированный метод лечения позволяет локализовать измененную крипту в просвете прямой кишки, определить ход свища, оценить рубцовые изменения в ее стенке и определить ширину отступа для иссечения стенки с целью формирования полноценного, хорошо кровоснабжаемого лоскута, что является прогностически и пато-

генетически важным этапом профилактики рецидива заболевания. Выкраивание лоскута в диагональном направлении по отношению к продольной оси прямой кишки дает возможность минимизировать травму сосудов, сохранить архитектонику перемещаемых в ходе пластического закрытия дефекта слизистых оболочек стенки прямой кишки и, следовательно, минимизировать травму запирающего аппарата прямой кишки.

Изменения запирающего аппарата прямой кишки, выявленные на дооперационном этапе при осмотре и инструментальном обследовании, свидетельствовали о сопоставимости групп сравнения по тяжести патологического процесса (табл. 2).

Таблица 2

#### Дооперационные осложнения замыкательного аппарата прямой кишки

| Вид осложнения             | I группа | II группа | III группа |
|----------------------------|----------|-----------|------------|
| Стриктура анального канала | 1        | -         | -          |
| Недостаточность сфинктера  | 1        | 2         | 3          |

Всем больным с целью уменьшения воспалительных явлений и профилактики нагноительных осложнений эмпирически назначались антибиотики широкого спектра действия с учетом возможного возбудителя, как правило из группы цефалоспоринов, в сочетании с метронидазолом. В послеоперационном периоде коррекция антибактериальной терапии проводилась с учётом бактериологи-

ческого исследования отделяемого из ран или свищевого хода.

Санация просвета свищевого хода с последующей коагуляцией эпителиальной выстилки и введением фибринового клея позволила минимизировать операционную травму, сократить сроки пребывания больных в стационаре (табл. 3).

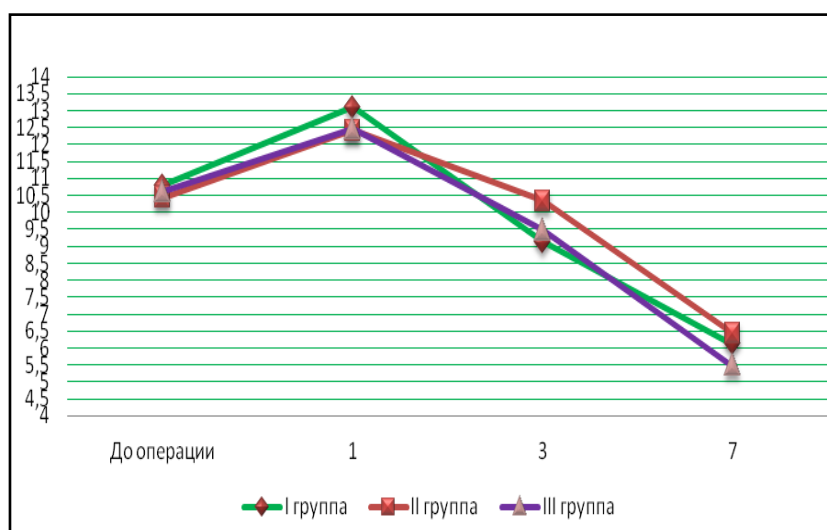
Таблица 3

#### Длительность стационарного лечения, койко-дней

|            |          |          |
|------------|----------|----------|
| I группа   | 15,6±1,7 | 31,1±2,2 |
| II группа  | 14,3±2,3 | 28,6±1,2 |
| III группа | 11,5±1,6 | 22,4±1,8 |

Следует отметить, что минимальная операционная травма, незначительный раневой дефект сопровождались меньшей резорбцией бактериальных токсинов и, соответственно, скорейшей нормализацией температуры тела. Но введение фибринового клея способство-

вало развитию инфильтративного процесса в перианальной области, в связи с чем при анализе изменения уровня лейкоцитов статистически значимых различий в исследуемых группах получено не было (рис. 1).



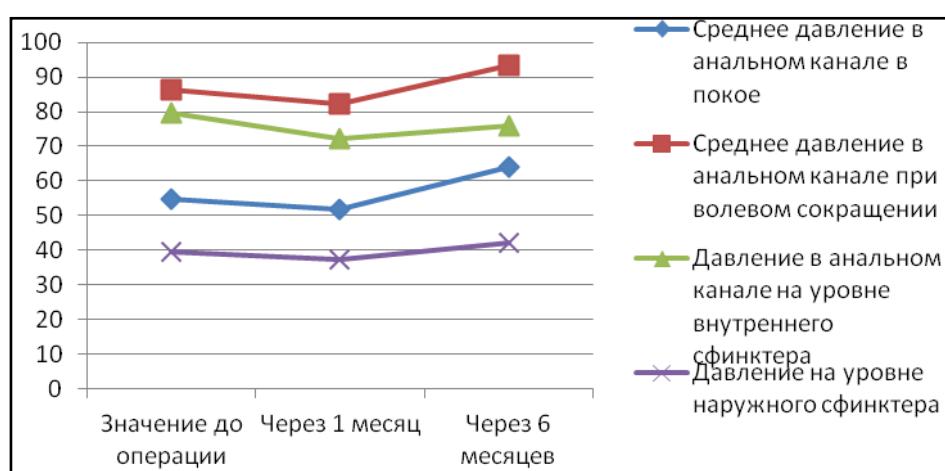
**Рис. 1.** Изменение уровня лейкоцитов в крови больных хроническим парапроктитом в послеоперационном периоде,  $\times 10^9/\text{л}$

При анализе длительности введения анальгетиков и продолжительности гипертермии статистически значимых различий также получено не было.

Важным преимуществом видеоассистированного метода лечения свищей с использованием фистулоскопии, проводимого нами в основной группе, явилась возможность исключения операционной травмы (т.е. уменьшения вероятности ее вторичного инфицирования), травматизации сфинктера, что имеет

принципиальное значение в лечении пациентов с изначально имеющейся патологией запирающего аппарата прямой кишки при рецидивной форме хронического парапроктита.

Показатели сфинктероманометрии у больных I контрольной группы характеризовались незначительной тенденцией к увеличению после проведенного лечения (рис. 2), что обуславливалось обширной операционной травмой запирающего аппарата прямой кишки, а также нагноительными осложнениями.



**Рис. 2.** Показатели аноректальной манометрии у пациентов I группы, мм рт. ст.

У пациентов II контрольной группы снижение показателей аноректальной манометрии было более выраженным, чем в I, через

1 мес. после операции, что нивелировалось к 6-у мес. послеоперационного периода (рис. 3).

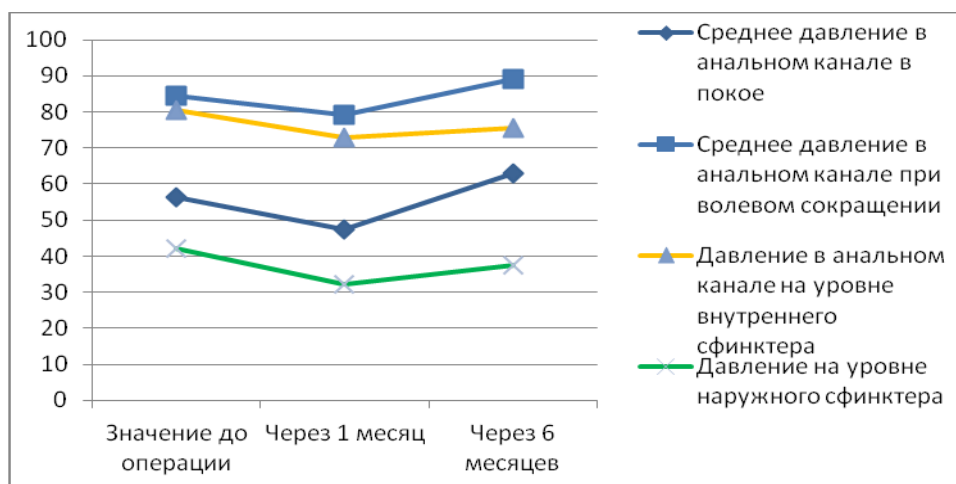


Рис. 3. Показатели аноректальной манометрии у пациентов II группы, мм рт. ст.

В основной группе пациентов изменения показателей сфинктероманометрии характеризовались незначительным снижением в раннем послеоперационном периоде и улучшением практически до нормальных значений через 6 мес. наблюдения (рис. 4), что бы-

ло сопряжено с минимальной травмой запирающего аппарата прямой кишки, купированием воспалительных явлений, а также переходом в ряде случаев сложного свища 3–4 степени сложности в простой.

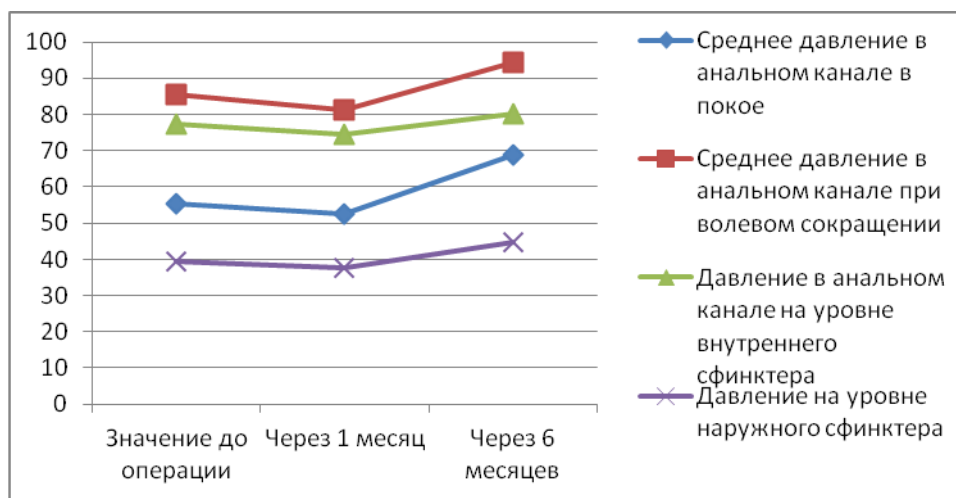


Рис. 4. Показатели аноректальной манометрии у пациентов основной группы, мм рт. ст.

Ранние послеоперационные осложнения отмечались у 6 пациентов (66,7 %) I группы, 7 пациентов (77,7 %) II группы и 5 пациентов (53,9 %) основной группы (рис. 5); данные количественные показатели не являются статистически значимыми ввиду малой выборки пациентов, однако позволяют сопоставить методики лечения. При этом следует указать, что в I и II группах отмечалось преимущест-

венно такое осложнение, как нагноение послеоперационных ран: в I группе – у 2 пациентов (22,2 %), во II группе – у 3 пациентов (33,3 %). В III группе основным видом осложнений являлось развитие инфильтратов в перианальной области, наблюдавшееся у 5 пациентов (38,5 %), которое купировалось консервативным лечением, включавшим применение антибактериальных препаратов с

учетом чувствительности микроорганизмов и физиотерапию. У двух пациентов (15,4 %) III группы отмечалось абсцедирование, потребовавшее вскрытия гнойной полости. Недостаточность анального сфинктера, развив-

шаяся первично как результат операционной травмы, наблюдалась у 1 пациента (11,1 %) I группы и 2 пациентов (22,2 %) II группы; у больных III группы данного вида осложнений выявлено не было.

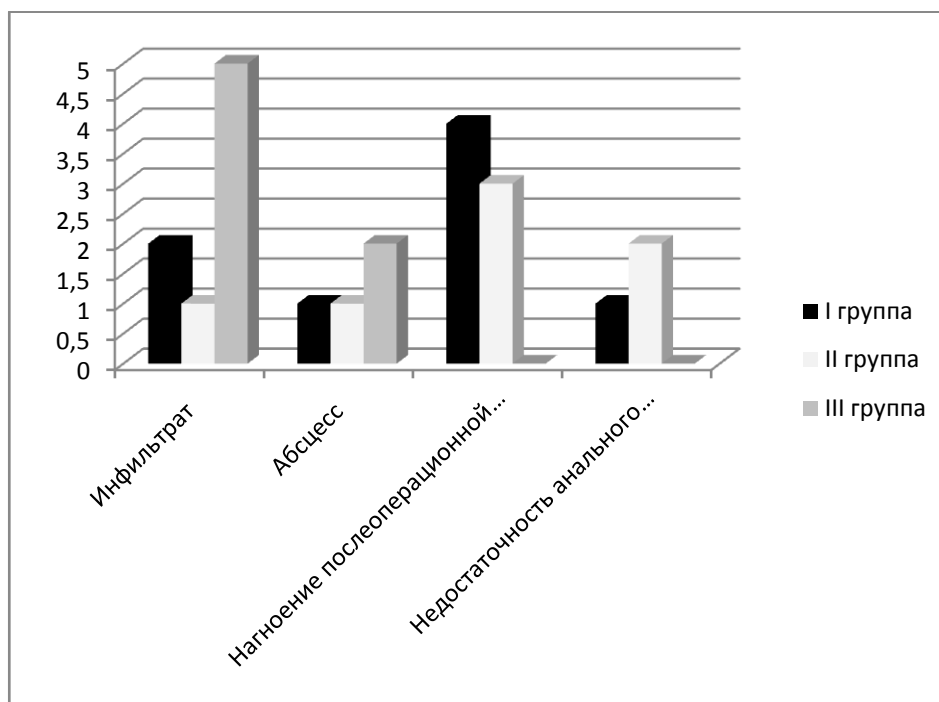


Рис. 5. Ранние послеоперационные осложнения, абс.

К поздним послеоперационным осложнениям, возникшим в период от 1 до 6 мес. после оперативного лечения, мы отнесли развитие недостаточности замыкательного аппа-

рата прямой кишки, проявляющуюся недержанием жидкого кала и газов, и развитие рубцовых стриктур анального канала (рис. 6).

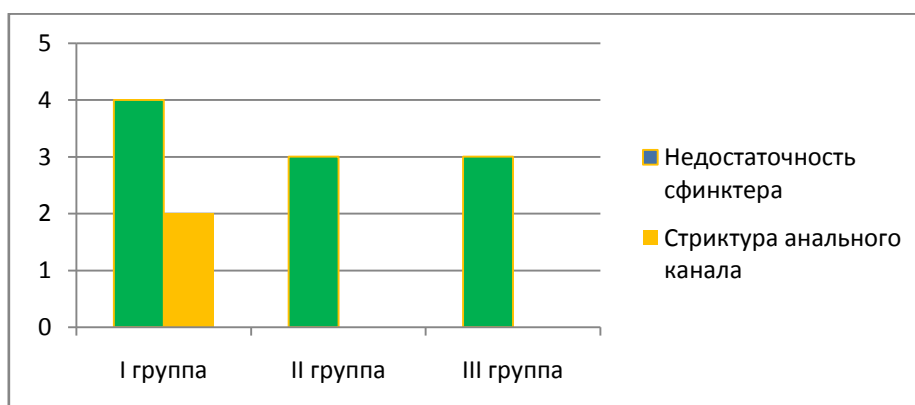


Рис. 6. Частота развития поздних послеоперационных осложнений

Следует отметить, что в проводимом нами исследовании в выборку включались больные с рецидивной формой хронического

парапроктита, поэтому во все клинические группы вошли пациенты с исходным повреждением замыкательного аппарата прямой

кишки (табл. 2), что отразилось и на частоте послеоперационных осложнений в отдаленном периоде. Так, в I клинической группе у 1 пациента (11,1 %) исходно отмечалась недостаточность анального сфинктера в виде недержания жидкого кала и газов и у 1 пациента (11,1 %) – стриктура анального канала, что сохранялось в послеоперационном периоде, отягощая его течение. Также у 3 больных (33,3 %) данной группы наблюдалось первичное развитие такого рода осложнений, как недостаточность сфинктера, у 1 пациента (11,1 %) – послеоперационная стриктура анального канала.

Во II группе у 2 пациентов (22,2 %) исходно отмечалась недостаточность сфинктера в виде недержания жидкого кала и газов, у 1 пациента (11,1 %) данное осложнение явилось следствием нагноения послеоперационной раны и мигрирования лоскута прямой кишки после проведенного оперативного лечения.

В III группе недостаточность сфинктера наблюдалась у 3 пациентов (23,07 %) как в пред-, так и в послеоперационном периоде. Поздних послеоперационных осложнений, ставших отдаленным исходом лечения разработанным методом сложных рецидивных ректальных свищей, выявлено не было. Из представленных данных следует, что предлагаемая методика не оказала отрицательного влияния на запираательный аппарат прямой кишки и не способствовала развитию стриктур и недостаточности сфинктера.

**Заключение.** Применение разработанной методики видеоассистированного малоинвазивного лечения сложных ректальных свищей характеризуется высокой безопасностью и обладает значимыми преимуществами перед другими методами лечения данной патологии. Способ малотравматичен, способствует снижению вероятности развития нагноительных осложнений и не предусматривает дополнительной травмы запираательного аппарата прямой кишки, в связи с чем следует рассматривать его как метод выбора при оперативном лечении сложных транс- и экстрасфинктерных свищей. Методика достаточно радикальна и патогенетически обоснована, поскольку позволяет провести санацию свищевого хода, визуализировать компрометированную крипту, полноценно ее иссечь и провести пластическое закрытие без натяжения лоскутов, с учетом архитектоники последних. В случае экстрасфинктерных свищей III степени сложности, при наличии ответвлений и полостей данная методика позволяет перевести свищевой ход в более простую форму, не влияя при этом на запираательный аппарат прямой кишки, что дает возможность рассматривать данный метод как операцию выбора в поэтапном лечении больных с рецидивной формой хронического парапроктита.

Полученные результаты позволяют рекомендовать оригинальный метод лечения свищей прямой кишки для использования в клинической практике.

## Литература

1. Фролов С.А., Титов А.Ю., Полетов Н.Н. Исторические аспекты и современное хирургическое лечение больных с недостаточностью анального сфинктера. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 3 (25): 78–84.
2. Энтов В.Н., Попов Р.В., Воллис Е.А. Возможности улучшения результатов хирургического лечения прямокишечных свищей с использованием фибринового клея. Колопроктология. 2013; 44 (2): 44–50.
3. Perez F., Arroyo A., Serrano P. Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano: prospective study of clinical and manometric results. J. Am. Coll. Surg. 2005; 200 (6): 897–903. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.12.015.
4. Ratto C., Litta F., Donisi L. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. Tech. Coloproctol. 2015; 19 (7): 391–400. DOI: 10.1007/s10151-015-1323-4.
5. Zheng L.H., Zhang A.Z., Shi Y.Y., Li X., Jia L.S., Zhi C.C., Yu Q.X., Zhang W., Liu Y.J., Wang L., Xiao D., Wang C. Impact of Smoking on Anal Abscess and Anal Fistula Diseases. Chinese Medical Journal. 2018; 131 (9): 1034–1037.

6. Yassin N.A., Hammond T.M., Lunniss P.J. Ligation of the intersphincteric fistula tract in the management of anal fistula. A systematic review. *Colorectal Dis.* 2013; 15 (5): 527–535. DOI: 10.1111/codi.12224.
7. Грошинин В.С., Мирзоев Л.А., Швецов В.К., Чернышова Е.В. Эффективность малоинвазивных методов в лечении хронического геморроя II–III стадий. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017; 2: 95–103.
8. Слепых Н.В., Ильканич А.Я. Фистулоскопия при лечении свищей прямой кишки. *Колопроктология.* 2016; 2 (46): 41.
9. Meinero P., Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Techniques in Coloproctology.* 2011; 15 (4): 417–422. DOI: 10.1007/s10151-011-0769-2.
10. Chivate S.D. Comment on Meinero and Mori: Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure to repair complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2012; 16 (6): 465–466. DOI: 10.1007/s10151-012-0873-y.
11. Song Ho K., Korean J. Soc. New Techniques for Treating and Anal Fistula. *Coloproctol.* 2012; 28 (1): 7–12. DOI: 10.3393/jksc.2012.28.1.7.

## EFFECTIVENESS OF MODIFIED FISTULOSCOPY IN COMPLEX AND RECURRENT ANAL FISTULA

P.V. Tsygankov, V.S. Groshilin, G.A. Mrykhin,  
E.V. Chernyshova, M.I. Sultanmuradov

*Rostov State Medical University, Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russia*

e-mail: groshilin@yandex.ru

*The objective of the paper is to develop and implement a modified fistuloscopy method for minimally invasive treatment of anal fistulas.*

*Materials and Methods.* Thirty-one patients with chronic paraproctitis underwent special treatment. Depending on the type of fistula, patients were divided into 4 groups: 19 persons with transsphincteric fistulas (61.3 %), 5 patients with extrasphincteric fistulas, grade 1 (12.9 %), 3 patients with extrasphincteric fistulas, grade 2 (9.7 %), and 4 patients with extrasphincteric fistulas, grade 3 (16.1 %). All fistulas were recurrent. We used an original method for anal fistula treatment for the patients of the main group (RF patent application No. 2017144148/14 (075775)). A patient is lying on the operating table on his back, lower limbs raised. The surgical area is treated with antiseptic agents; then a rigid fistuloscope is put into the fistula external opening under anesthesia. At the end of the operation the fibrin glue BioGlue is injected into the fistula residual cavity through the external opening until it is completely filled.

*Results.* There were no delayed postoperative complications associated with anal damage in the group of patients who underwent an original video-assisted surgery. The proposed technique nor had a negative effect on the anus neither contributed to stricture and sphincter deficiency development.

*Conclusion.* The proposed technique is low-traumatic, it decreases the number of suppurative complications, and it also does not involve any additional trauma to the anus. Therefore, this technique should be considered as a possible way of surgical treatment of complex transsphincteric and extrasphincteric fistulas.

**Keywords:** rectal fistula, fistuloscopy, video-assisted surgery.

## References

1. Frolov S.A., Titov A.Yu., Poletov N.N. Istoricheskie aspekty i sovremennoe khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s nedostatochnostyu anal'nogo sfinktera [Historical aspects and modern surgical treatment of patients with anal sphincter deficiency]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii.* 2015; 3 (25): 78–84 (in Russian).
2. Ektov V.N., Popov R.V., Vollis E.A. Vozmozhnosti uluchsheniya rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya pyamokishechnykh svischey s ispol'zovaniem fibrinovogo kleya [Fibrin glue as an option for improvement of surgical treatment of fistula-in-ano]. *Koloproktologiya.* 2013; 44 (2): 44–50 (in Russian).

3. Perez F., Arroyo A., Serrano P. Fistulotomy with primary sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano: prospective study of clinical and manometric results. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200 (6): 897–903. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2004.12.015.
4. Ratto C., Litta F., Donisi L. Fistulotomy or fistulectomy and primary sphincteroplasty for anal fistula (FIPS): a systematic review. *Tech. Coloproctol.* 2015; 19 (7): 391–400. DOI: 10.1007/s10151-015-1323-4.
5. Zheng L.H., Zhang A.Z., Shi Y.Y., Li X., Jia L.S., Zhi C.C., Yu Q.X., Zhang W., Liu Y.J., Wang L., Xiao D., Wang C. Impact of Smoking on Anal Abscess and Anal Fistula Diseases. *Chinese Medical Journal.* 2018; 131 (9): 1034–1037.
6. Yassin N.A., Hammond T.M., Lunniss P.J. Ligation of the intersphincteric fistula tract in the management of anal fistula. A systematic review. *Colorectal Dis.* 2013; 15 (5): 527–535. DOI: 10.1111/codi.1224.
7. Groshilin V.S., Mirzoev L.A., Shvetsov V.K., Chernyshova E.V. Effektivnost maloinvazivnykh metodov v lechenii khronicheskogo gemorroya II–III stadiy [Efficacy of minimally invasive procedures in hemorrhoids treatment (grade II–III)]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2017; 2: 95–103 (in Russian).
8. Blind N.V., Il'kanich A.Ya. Fistuloskopiya pri lechenii svischei pryamoy kishki [Fistuloscopy in the treatment of anal fistulas]. *Koloproktologiya.* 2016; 2 (46): 41 (in Russian).
9. Meinero P., Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Techniques in Coloproctology.* 2011; 15 (4): 417–422. DOI: 10.1007/s10151-011-0769-2.
10. Chivate S.D. Comment on Meinero and Mori: Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure to repair complex anal fistulas. *Tech Coloproctol.* 2012; 16 (6): 465–466. DOI: 10.1007/s10151-012-0873-y.
11. Song Ho K., Korean J. Soc. New Techniques for Treating and Anal Fistula. *Coloproctol.* 2012; 28 (1): 7–12. DOI: 10.3393/jksc.2012.28.1.7.

УДК 616-006.66:616-08-039.34  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14046

## СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ AP\*

Т.В. Абакумова, С.О. Генинг, А.Ю. Федотова,  
Д.Ф. Мясникова, И.И. Антонеева, Д.Р. Долгова, Т.П. Генинг

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

e-mail: Naum-53@yandex.ru

*Рак яичников (РЯ) относится к опухолям с высокой чувствительностью к химиотерапии (ХТ). Эффективность последней снижается в результате выведения цитостатика из клеток опухоли. Система глутатиона обеспечивает устойчивость клеток к соединениям платины и антрациклинам. В то же время существенным компонентом противоопухолевого действия этих цитостатиков является активация образования активных форм кислорода, приводящая к возникновению оксидативного стресса (ОС). Система глутатиона выступает как антиоксидантный механизм, блокирующий проканцерогенный эффект ОС.*

*Цель исследования – оценка системы глутатиона в плазме крови, эритроцитах и опухолевой ткани при неoadъювантной ХТ по схеме AP.*

*Материалы и методы. В исследование были включены женщины с верифицированным диагнозом РЯ, которые были разделены на две группы. Пациентки 1-й группы получали неoadъювантную ХТ, 2-й – адъювантную ХТ по схеме AP. В плазме и эритроцитах пациенток 1-й группы, а также в опухолевой и внешне не измененной тканях яичников, полученных интраоперационно в обеих группах, определяли активность глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и уровень глутатиона (GSH). Обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica Windows.*

*Результаты. Проведение 2 курсов ХТ по схеме AP приводило к значимому снижению активности ГТ и ГР на фоне постоянного уровня GSH в опухолевой ткани по сравнению с внешне не измененной. При этом в эритроцитах на фоне ХТ значимо снижалась активность ГТ. В плазме крови после ХТ по схеме AP значимо возрастало общее количество GSH.*

*Выводы. ХТ при распространенном РЯ, включающая цисплатин и доксорубин, провоцирует в опухолевой и внешне не измененной тканях яичника ослабление системы глутатиона, способное спровоцировать сублетальный оксидативный стресс.*

**Ключевые слова:** рак яичников, химиотерапия, глутатионовая система.

**Введение.** Эпителиальный рак яичников (РЯ) является четвертой по значимости причиной смерти от рака у женщин [1] и имеет наибольшие показатели смертности среди всех гинекологических видов рака [2]. При этом РЯ относится к опухолям с относительно высокой чувствительностью к химиотерапии, в частности к препаратам платины. Одним из основных факторов, значительно снижающих эффективность химиотерапии (ХТ) РЯ, представляется множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), обусловленная выведением цитостатика из клеток

опухоли транспортными белками и/или инактивацией его активных метаболитов внутри клетки. Образующие при этом нетоксичные конъюгаты выводятся из клетки [3].

Цис-диаминдихлорплатина (ЦДП) – цитостатик, используемый в схемах химиотерапии РЯ, который образует ДНК-аддукты, в результате чего нарушаются процессы репликации и транскрипции ДНК, блокируется клеточный цикл и активируется апоптоз [4].

Уменьшение цитотоксического действия ЦДП осуществляется путем образования его конъюгатов с глутатионом (GSH). Процесс протекает при участии глутатионтрансферазы [5]. Глутатион присутствует в клетках всех эукариот, в т.ч. в клетках опухоли. Он обес-

\* Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации (МК-3196.2018.7).



печивает устойчивость клеток к цитостатикам, в частности к соединениям платины и антрациклинам [6]. При этом установлено как минимум два механизма действия: в цитоплазме глутатион может связывать электрофильные соединения, снижая при этом их токсичность; в ядре GSH способствует репарации повреждений ДНК. Кроме того, GSH обезвреживает свободные радикалы и пероксиды с участием GSH-пероксидаз [7].

Установлено, что существенным компонентом противоопухолевого действия ЦП является активация образования активных форм кислорода (АФК), что связывают с дисфункцией митохондрий, снижением активности глутатионредуктазы (ГР) и внутриклеточного GSH [8]. Нарушение внутриклеточного баланса АФК приводит к изменению редокс-зависимого сигналинга и, в конечном счете, к деструкции клеточных структур [9]. Это состояние получило название окислительного стресса (ОС). Существует мнение, что в зависимости от силы и длительности воздействия ОС может вызывать гибель клеток или активацию адаптивных защитных механизмов. В результате этого восстанавливается редокс-зависимый сигналинг, образуется новое соотношение АФК и антиоксидантов [10]. На сегодня существует мнение о возможности рассмотрения механизма развития адаптивного антиоксидантного ответа как фактора формирования лекарственной устойчивости опухолевых клеток [11].

Рядом исследователей установлено влияние ОС на пролиферацию клеток *in vitro*, развитие генетических мутаций и генетической нестабильности, инвазию и метастазирование [12, 13]. АФК также стимулируют *in vitro* продукцию опухолевыми клетками ангиогенных факторов IL-8 и VEGF, секрецию MMP-1 и коллагеназы, что повышает риск инвазии и метастазирования.

Таким образом, система глутатиона, с одной стороны, выступает как мощный антиоксидантный механизм, с другой – обеспечивает устойчивость опухолевых клеток к цитостатикам, в т.ч. к соединениям платины и антрациклинам.

**Цель исследования.** Оценка системы глутатиона в плазме крови, эритроцитах и

опухолевой ткани при неоадьювантной химиотерапии по схеме AP.

**Материалы и методы.** Клиническая часть работы проходила в гинекологическом отделении ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер г. Ульяновска. В исследование были включены женщины моложе 65 лет с верифицированной умеренно дифференцированной серозной аденокарциномой яичников III–IV стадий по FIGO. После подписания информированного согласия на лечение больные проходили обследование для оценки распространенности опухоли (осмотр гинеколога, УЗИ брюшной полости и малого таза, определение маркера СА-125).

Пациенты были разделены на 2 группы. Пациентки 1-й группы (32 чел.) получали неоадьювантную стандартную химиотерапию (НАХТ) по схеме AP. После 2–3 курсов НАХТ проводилось оперативное вмешательство в объеме субоптимальной редукции. Перед началом и после окончания ХТ в плазме и эритроцитах крови пациенток определялась активность антиоксидантных ферментов: глутатион-S-трансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО), ГР и уровня GSH [14]. Эти же показатели определялись в опухолевой ткани и внешне не измененной ткани яичников, полученной интраоперационно (34 чел.).

Пациентки 2-й группы получали стандартную терапию по схеме AP в режиме адьювантной ХТ после оперативного вмешательства в объеме оптимальной и субоптимальной редукции. У больных этой группы определяли активность ГТ, ГПО, ГР и уровни глутатиона в опухолевой и внешне не измененной тканях яичников, полученных интраоперационно.

В качестве контроля при оценке показателей системы глутатиона в крови были обследованы 16 соматически здоровых женщин (медиана возраста – 53 года).

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica for Windows. Вычисляли среднее значение определяемых показателей, ошибку среднего. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . При выборе статистических процедур учитывали методологические требования Международного конгресса по гармонизации

зации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

**Результаты и обсуждение.** Схема AP включает цисплатин и доксорубин (DOX). Цитотоксический эффект DOX в значительной степени обусловлен прооксидантным эффектом, связанным с хиноном в его структуре. При действии флавопротеинов образуется свободнорадикальная форма DOX, способная к рециклу с образованием АФК [15]. Цисплатин также способен активировать образование АФК, что связано с дисфункцией митохондрий в результате подавления I и IV комплексов дыхательной цепи, активацией MAP-киназ и НАДФН-оксидазы и снижением активности ГР и уровня внутриклеточного GSH [16].

ГТ – группа ферментов, катализирующих взаимодействие между глутатионом и алкилирующими соединениями. Считается, что разные изоформы взаимодействуют с разными препаратами, повышая уровень их детоксикации. Как и остальные ферменты, участвующие в синтезе GSH в клетке, ГТ, возможно, причастна к возникновению Pgp-МЛУ [17].

В результате проведенных исследований нами установлено, что активность ГТ в опухолевой ткани значимо ниже, чем во внешне не измененной ткани яичника. После двух курсов ХТ по схеме AP активность ГТ резко снижалась как в опухолевой, так и в нормальной ткани яичника (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели системы глутатиона в опухолевой и внешне не измененной тканях яичника до и после химиотерапии по схеме AP**

| Показатель               | До ХТ                      |                  | После ХТ                   |                  |
|--------------------------|----------------------------|------------------|----------------------------|------------------|
|                          | Внешне не измененная ткань | Опухолевая ткань | Внешне не измененная ткань | Опухолевая ткань |
| ГТ, ммоль/мин/мг белка   | 520,152±29,251             | 462,940±22,108*  | 225,561±39,460#            | 163,712±18,473*# |
| ГР, ммоль/мин/мг белка   | 7,449±1,216                | 3,632±1,020*     | 1,414±0,219#               | 1,979±0,159#     |
| ГПО, мкмоль/мин/мг белка | 1,074±0,321                | 2,279±0,619*     | 2,394±0,624#               | 1,927±0,154*#    |
| GSH, ммоль/мг белка      | 16,817±3,206               | 13,836±2,160     | 11,420±2,166               | 11,571±3,219     |

**Примечание.** \* – показатели, статистически значимо отличающиеся от показателей во внешне не измененной ткани; # – показатели, статистически значимо отличающиеся от соответствующих показателей до ХТ.

ГР, как и ГТ, является вторичным антиоксидантным ферментом. Существует мнение, что антиоксиданты ингибируют иницирование и прогрессию неоплазмы, а снижение эффективности антиоксидантных механизмов усугубляет ОС-индуцированное окислительное повреждение [18, 19].

Нами установлено значимое снижение активности ГР в опухолевой ткани по сравнению с внешне не измененной. После двух курсов ХТ активность ГР резко и значимо

снижалась как в опухолевой, так и в нормальной ткани яичников. Уровень GSH в опухолевой ткани не отличался от такового в нормальной ткани и значимо не изменялся на фоне ХТ (табл. 1).

При оценке параметров системы глутатиона в плазме крови было выявлено, что активность ГТ, значимо повышенная у больных РЯ по сравнению с контролем, несколько снижалась на фоне ХТ, не достигая, однако, нормы (рис. 1).

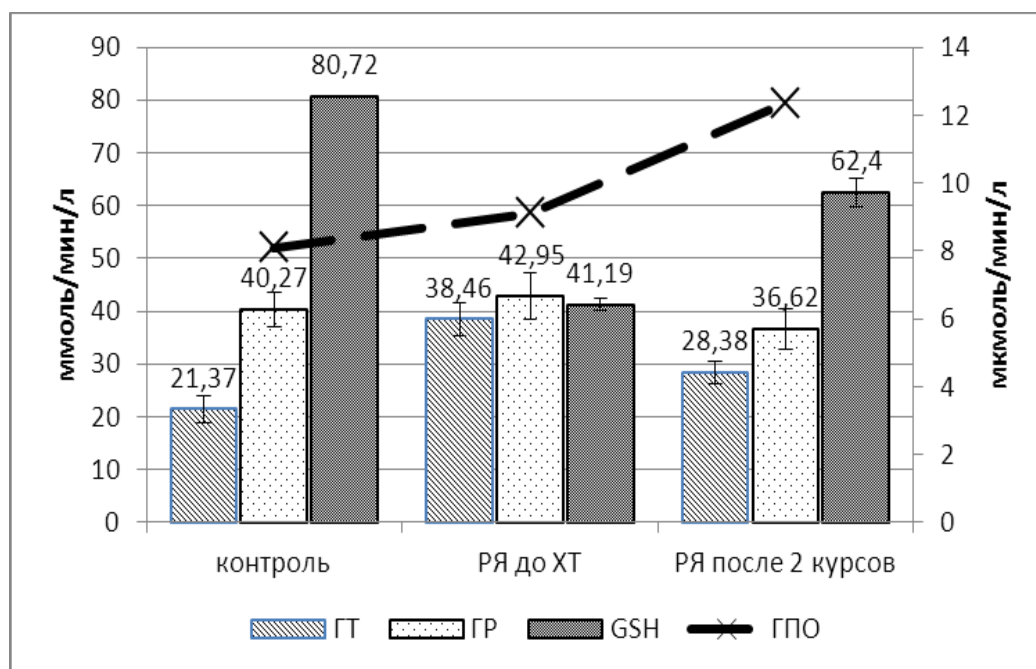


Рис. 1. Показатели системы глутатиона в плазме крови до и после химиотерапии по схеме AP

В плазме крови после двух курсов ХТ у больных РЯ значительно возросло общее количество GSH (рис. 1). Активность ГР и ГПО у больных РЯ значительно не отличалась от контрольных значений; активность ГР не изменялась после двух курсов ХТ.

Изучение показателей системы глутатиона в эритроцитах циркулирующей крови по-

зволило установить значимое возрастание активности ГТ у больных РЯ по сравнению с контролем, снижающейся после двух курсов ХТ до контрольных величин (рис. 2). В эритроцитах больных РЯ также было выявлено значимое повышение активности ГР и уровня GSH, сохраняющихся после курсов ХТ.

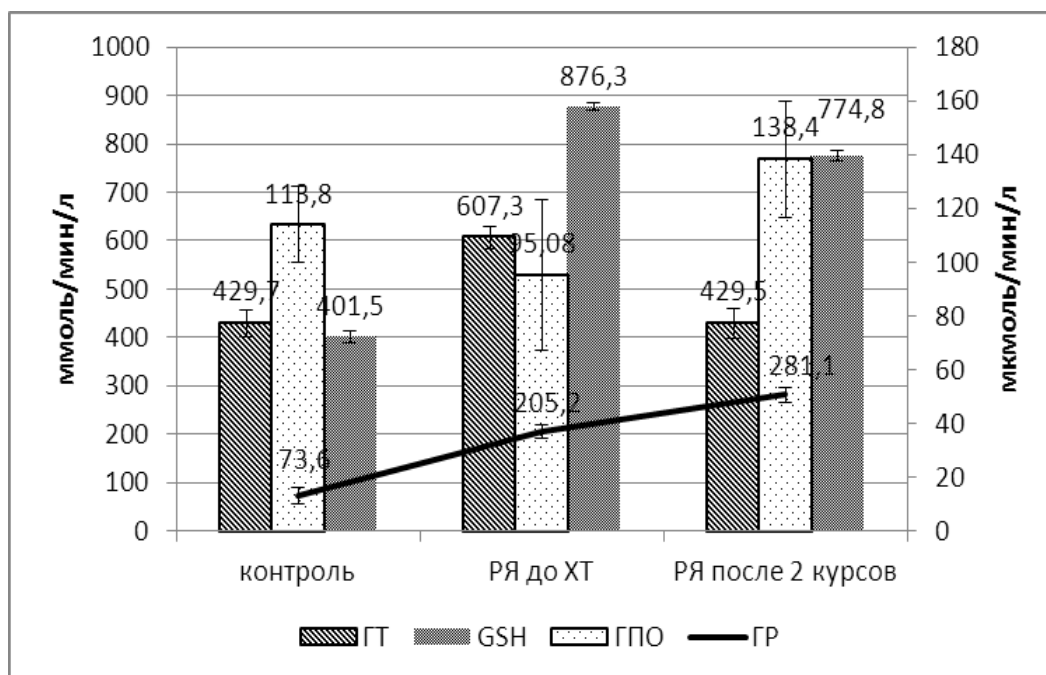


Рис. 2. Показатели системы глутатиона в эритроцитах до и после химиотерапии по схеме AP

Таким образом, два курса ХТ по схеме AP у больных распространенной формой РЯ вызывают ослабление системы глутатиона как одного из основных антиоксидантных механизмов в опухолевой и внешне не измененной тканях яичников. Подобное ослабление, по данным ряда авторов, может провоцировать сублетальный ОС, способствующий усилению продукции опухолью ангиогенных факторов IL-8 и VEGF и секреции MMP-1, что повышает риск инвазии и метастазирования [13, 20]. В то же время два курса ХТ по схеме AP не вызывают снижения активности

глутатионовой системы в плазме крови и эритроцитах больных распространенным РЯ.

**Заключение.** ХТ при распространенном РЯ, включающая цисплатин и доксорубин, цитотоксический эффект которых связан в значительной степени с прооксидантным действием, провоцирует в опухолевой и внешне не измененной тканях яичника, а также в эритроцитах циркулирующей крови ослабление антиоксидантной системы глутатиона. При этом два курса ХТ значимо не влияют на параметры глутатионовой системы в плазме крови.

### Литература

1. Hemachandra L.P., Shin D.H., Dier U., Iuliano J.N., Engelberth S.A., Uusitalo L.M., Murphy S.K., Hempel N. Mitochondrial Superoxide Dismutase Has a Protumorigenic Role in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 2015; 75 (22): 4973–4984. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3799.
2. Russell M.R., Walker M.J., Williamson A.J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Kalsi J., Skates S., D'Amato A., Dive C., Pernemalm M., Humphries P.C., Fourkala E.O., Whetton A.D., Menon U., Jacobs I., Graham R.L. Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer.* 2016; 138 (12): 2984–2992. DOI: 10.1002/ijc.30020.
3. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene.* 2003; 22 (47): 7265–7279.
4. Wang G., Reed E., Li Q.Q. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol. Rep.* 2004; 12 (5): 955–965.
5. Goto S., Iida T., Cho S., Oka M., Kohno S., Kondo T. Overexpression of glutathione S-transferase pi enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells. *Free Radic Res.* 1999; 31 (6): 549–558.
6. Hosking L.K., Whelan R.D., Shellard S.A., Bedford P., Hill B.T. An evaluation of the role of glutathione and its associated enzymes in the expression of differential sensitivities to antitumour agents shown by a range of human tumour cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40 (8): 1833–1842.
7. Barranco S.C., Townsend C.M.Jr., Weintraub B., Beasley E.G., MacLean K.K., Shaeffer J., Liu N.H., Schellenberg K. Changes in glutathione content and resistance to anticancer agents in human stomach cancer cells induced by treatments with melphalan in vitro. *Cancer Res.* 1990; 50 (12): 3614–3618.
8. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
9. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
10. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д., Петрова А.С., Нурмурадов Н.К. Адаптивный антиоксидантный ответ и лекарственная устойчивость опухолевых клеток. Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции. Гурзуф; 2017: 247–250.
11. Калинина Е.В., Берёзов Т.Т., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Окислительный стресс и глутатион-зависимые процессы в развитии лекарственной устойчивости опухолевых клеток. М.: Медпрактика-М; 2009. 168.
12. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.
13. Nishikawa M. Reactive oxygen species in tumor metastasis. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.031.
14. Карпищенко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 792.
15. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radic Biol Med.* 1989; 6 (1): 63–101.

16. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br. J. Cancer*. 1997; 76 (2): 206–210.
17. Tew K.D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res*. 1994; 54 (16): 4313–4320.
18. Sharma A., Rajappa M., Satyam A., Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol. Cell. Biochem*. 2010; 341 (1–2): 65–72. DOI: 10.1007/s11010-010-0437-2.
19. Генинг Т.П., Федотова А.Ю., Долгова Д.Р., Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Воронова О.С. К вопросу о механизмах возникновения оксидативного стресса в эритроцитах организма-опухоленосителя. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; (3): 107–115.
20. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett*. 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.

## GLUTATHIONE TREATMENT IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER DURING AP COMBINATION CHEMOTHERAPY

T.V. Abakumova, S.O. Gening, A.Yu. Fedotova,  
D.F. Myasnikova, I.I. Antoneeva, D.R. Dolgova, T.P. Gening

*Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia*

e-mail: Naum-53@yandex.ru

*Ovarian cancer (OC) is highly sensitive to chemotherapy (CT). The chemotherapy effectiveness is reduced as a result of cytostatic clearance from tumor cells. The glutathione system provides cell resistance to platinum and anthracyclines. At the same time, the activation of reactive oxygen, leading to the onset of oxidative stress (OS), is an important component of the cytostatics antitumor effect. The glutathione system acts as an antioxidant mechanism blocking the OS pro-carcinogenic effect.*

*The purpose of the study is to evaluate the glutathione system in blood plasma, erythrocytes and tumor tissue during neoadjuvant AP combination CT.*

*Materials and Methods. Women with a verified OC were enrolled in the study. The patients were divided into two groups. Patients of the 1<sup>st</sup> group underwent neoadjuvant chemotherapy, the patients of the 2<sup>nd</sup> group received adjuvant AP combination chemotherapy. The activity of glutathione S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) and glutathione (GSH) level were determined in plasma and erythrocytes of Group 1 patients, as well as in tumor and externally unchanged ovarian tissues obtained intraoperatively in both groups. Statistica Windows software package was used to process the results.*

*Results. Two courses of AP combination chemotherapy led to a significant decrease in the activity of GST and GPx with constant level of GSH in the tumor tissue. At the same time, GST activity significantly decreased in erythrocytes during CT. The total amount of GSH in the blood plasma significantly increased after AP combination CT.*

*Conclusion. CT (cisplatin and doxorubicin) in patients with OC leads to weakening of the glutathione system in tumor and externally unchanged ovarian tissues. This process can cause a sublethal oxidative stress.*

**Keywords:** *ovarian cancer, chemotherapy, glutathione system.*

### References

1. Hemachandra L.P., Shin D.H., Dier U., Iuliano J.N., Engelberth S.A., Uusitalo L.M., Murphy S.K., Hempel N. Mitochondrial Superoxide Dismutase Has a Protumorigenic Role in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 2015; 75 (22): 4973–4984. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3799.
2. Russell M.R., Walker M.J., Williamson A.J., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Kalsi J., Skates S., D'Amato A., Dive C., Pernemalm M., Humphries P.C., Fourkala E.O., Whetton A.D., Menon U., Jacobs I., Graham R.L. Protein Z: A putative novel biomarker for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer*. 2016; 138 (12): 2984–2992. DOI: 10.1002/ijc.30020.

3. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003; 22 (47): 7265–7279.
4. Wang G., Reed E., Li Q.Q. Molecular basis of cellular response to cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer (Review). *Oncol. Rep.* 2004; 12 (5): 955–965.
5. Goto S., Iida T., Cho S., Oka M., Kohno S., Kondo T. Overexpression of glutathione S-transferase pi enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells. *Free Radic Res.* 1999; 31 (6): 549–558.
6. Hosking L.K., Whelan R.D., Shellard S.A., Bedford P., Hill B.T. An evaluation of the role of glutathione and its associated enzymes in the expression of differential sensitivities to antitumour agents shown by a range of human tumour cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40 (8): 1833–1842.
7. Barranco S.C., Townsend C.M.Jr., Weintraub B., Beasley E.G., MacLean K.K., Shaeffer J., Liu N.H., Schellenberg K. Changes in glutathione content and resistance to anticancer agents in human stomach cancer cells induced by treatments with melphalan in vitro. *Cancer Res.* 1990; 50 (12): 3614–3618.
8. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
9. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–183. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
10. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D., Petrova A.S., Nurmuradov N.K. Adaptivnyy antioksidantnyy otvet i lekarstvennaya ustoychivost' opukholevykh kletok [Adaptive antioxidant response and drug resistance of tumor cells]. *Novye informatsionnye tekhnologii v meditsine biologii farmakologii i ekologii: materialy mezhdunarodnoy konferentsii* [New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: Proceedings of the International conference]. Gurzuf; 2017: 247–250 (in Russian).
11. Kalinina E.V., Beryozov T.T., Chernov N.N., Saprin A.N. *Okislitel'nyy stress i glutation-zavisimye protsessy v razvitii lekarstvennoy ustoychivosti opukholevykh kletok* [Oxidative stress and glutathione-dependent processes in the development of drug resistance of tumor cells]. Moscow: Medpraktika-M; 2009. 168 (in Russian).
12. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.
13. Nishikawa M. Reactive oxygen species in tumor metastasis. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 53–59. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.031.
14. Karpischenko A.I. *Meditsinskie laboratornye tekhnologii rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike* [Medical laboratory technologies: Guide to clinical laboratory diagnostics]. T. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 792 (in Russian).
15. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones. *Free Radic Biol Med.* 1989; 6 (1): 63–101.
16. Miyajima A., Nakashima J., Yoshioka K., Tachibana M., Tazaki H., Murai M. Role of reactive oxygen species in cis-dichlorodiammineplatinum-induced cytotoxicity on bladder cancer cells. *Br. J. Cancer.* 1997; 76 (2): 206–210.
17. Tew K.D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. *Cancer Res.* 1994; 54 (16): 4313–4320.
18. Sharma A., Rajappa M., Satyam A., Sharma M. Oxidant/anti-oxidant dynamics in patients with advanced cervical cancer: correlation with treatment response. *Mol Cell Biochem.* 2010; 341 (1–2): 65–72. DOI: 10.1007/s11010-010-0437-2.
19. Gening T.P., Fedotova A.Yu., Dolgova D.R., Abakumova T.V., Antoneyeva I.I., Voronova O.S. K voprosu o mekhanizмах vozniknoveniya oksidativnogo stressa v eritrotsitakh organizma-opukhlozenositelya [Mechanisms of oxidative stress in erythrocytes of the tumor-bearing organism]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2017; (3): 107–115 (in Russian).
20. Ushio-Fukai M., Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett.* 2008; 266 (1): 37–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.044.

УДК 617-089.844

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14048

## ОПЫТ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАН ДОНОРСКИХ УЧАСТКОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМИ ОЖОГАМИ

А.Е. Мордяков<sup>1,2</sup>, А.Л. Чарышкин<sup>2</sup>, Е.В. Слесарева<sup>2</sup>,  
А.Б. Шехтер<sup>3</sup>, Т.Г. Руденко<sup>3</sup>, Ю.А. Дергунова<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
г. Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия

e-mail: blade-246@mail.ru

*Цель исследования – разработка и клиническая оценка альтернативного способа лечения ран донорских участков кожи у пациентов с глубокими ожогами.*

*Материалы и методы.* В исследование включено 112 пациентов (74 (66,1 %) мужчины и 38 (33,9 %) женщин) с глубокими ожогами, которым выполняли свободную аутодермопластику расщепленными трансплантатами. Средний возраст – 55,2±15,3 года. Пациенты были распределены на три группы по способу послеоперационного лечения ран донорских участков кожи. В I группе (n=39) проводили местное лечение донорских ран, используя пленочные влагосберегающие повязки «MD», во II группе (n=36) применяли пленочные повязки «MD» в сочетании с внутримышечным введением растворов этилмоксала и актовегина, в III группе (n=37) – пленочные повязки «MD» в сочетании с разработанным способом лимфотропной терапии ран донорских участков кожи (патент РФ № 2639847, 2017 г.). Оценку эффективности методов лечения ран донорских участков проводили с помощью анализа клинко-лабораторных данных, бактериологических, цитологических, морфологических исследований, а также статистических методов.

*Результаты.* В III группе установлено сокращение сроков эпителизации у пациентов старше 60 лет (p=0,004), достоверное снижение объема интраоперационной кровопотери в 2 раза (p=0,011). При морфологическом исследовании выявлено появление дополнительных источников эпителизации на 4–5-е сут после операции.

*Выводы.* Сочетанное использование влагосберегающих повязок и лимфотропной терапии при лечении ран донорских участков кожи позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, избежать кровотечения из ран и образования пластинчатых гематом, а также обеспечивает быстрое восстановление кожных покровов в зоне раневого дефекта.

**Ключевые слова:** свободная аутодермопластика расщепленными трансплантатами, раны донорских участков кожи, лимфотропная терапия.

**Введение.** Неизбежным условием восстановления целостности кожных покровов у пациентов с глубокими ожогами является создание дополнительных ран – ран донорских участков кожи [1]. От их успешного заживления зависит исход лечения пациента с глубокими повреждениями. Особую актуальность данная проблема приобретает у тяжелообожженных, у которых зачастую встречается дефицит донорских ресурсов, а площадь ран донорских мест после свободной аутодермопластики становится равна, а в ряде

случаев и превышает площадь ожоговых ран. В связи с этим профилактика осложнений и ускорение заживления ран донорских мест являются ключевыми моментами успешного излечения пациента с глубокими ожогами. Однако в настоящее время практически отсутствуют совершенные способы лечения этих ран [2, 3].

При традиционном применении влажно-высыхающих марлевых повязок высок риск инфицирования и, кроме того, неизбежно снижается активность процессов репаратив-

ной регенерации, поэтому, по мнению ряда авторов, предпочтительными являются перевязочные средства, создающие влажную среду в ране [4, 5]. Вместе с тем применение влагосберегающих повязок сопряжено с риском кровотечения из ран донорских мест и требует не только более тщательного гемостаза *in situ*, но и использования системных гемостатиков [6].

Как известно, кожа у пожилых пациентов гораздо тоньше, чем у молодых, поэтому у данной категории пострадавших чаще встречаются глубокие ожоги, а заживление ран донорских участков чаще всего представляет проблему ввиду снижения общего репаративного потенциала [7]. Уже более 10 лет в вульнерологии для стимуляции процесса регенерации тканей успешно используется актовегин [8]. Однако широкого применения в клинической практике лечения пострадавших с ожогами данный препарат до сих пор не нашёл. Многочисленными исследованиями доказано, что эффективность действия лекарственных препаратов повышается при их введении в лимфатическую систему. При этом наиболее эффективным и простым методом насыщения лимфатической системы лекарственными препаратами является регионарная лимфотропная терапия, обеспечивающая высокие и длительно сохраняющиеся концентрации лекарств в патологическом очаге и лимфатических капиллярах и узлах [9].

**Цель исследования.** Разработка и клиническая оценка альтернативного способа лечения ран донорских участков кожи у пациентов с глубокими ожогами.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное одноцентровое исследование пациентов с ожогами IIIБ–IV степени, находившихся на лечении в ожоговом отделении ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Срок проведения исследования – с сентября 2015 г. по ноябрь 2017 г. Критерии включения: возраст 18 лет и старше; ожоги IIIАБ–IV степени с площадью поражения до 40 % поверхности тела (п.т.) включительно; выполнение свободной аутодермопластики расщепленными трансплантатами. Критерий исключения: перевод в другие лечебные учреждения до момента зажив-

ления ран донорских мест. В исследование вошло 112 пациентов с глубокими ожогами. Средний возраст –  $55,2 \pm 15,3$  года. Распределение по полу: мужчин – 74 (66,1 %) чел., женщин – 38 (33,9 %) чел.

Для сравнения эффективности способов местного лечения ран донорских участков пациенты были распределены на три группы по способу послеоперационного лечения ран донорских участков кожи. В I группе – группе сравнения ( $n=39$ ) – местное лечение донорских ран проводили, используя пленочные влагосберегающие повязки «MD» [9]. Сразу же после получения кожных трансплантатов на раневую поверхность накладывали марлевые салфетки, смоченные раствором адреналина (разведение 1:400 в изотоническом растворе натрия хлорида). После полной остановки кровотечения салфетки удаляли. Рану закрывали пленками «MD», фиксируя их к здоровым участкам кожи полосками лейкопластыря, и бинтовали. Смену повязок осуществляли через 24–48 ч. Лечение проводили до полной эпителизации.

Во II группе сравнения ( $n=36$ ) всем пациентам для профилактики капиллярного кровотечения из донорских ран за 1 ч до операции однократно вводили внутримышечно антигеморрагическое средство этамзилат 4,0 мл 12,5 % раствора. В послеоперационном периоде местное лечение ран пленочными повязками «MD» проводили в сочетании с внутримышечным введением 5 мл раствора актовегина, которое начинали через 24 ч после операции и продолжали в течение 8 дней, выполняя инъекции через день (всего 4 инъекции).

В III группе ( $n=37$ ), которая являлась основной, местное лечение ран донорских участков пленочными повязками «MD» проводили в сочетании с разработанным способом лимфотропной терапии [10]. В день операции за 1 ч до её начала в места наибольшего представительства подкожных лимфатических коллекторов подкожно вводили 32 ЕД лидазы, разведенной в 2 мл 2 % раствора лидокаина, затем через 5–10 мин в то же место однократно вводили 4,0 мл 12,5 % раствора этамзилата. Спустя 24 ч в место предыдущей инъекции начинали курсовое



введение препаратов, активизирующих обмен веществ в тканях, улучшающих трофику и стимулирующих процесс регенерации, по следующей схеме: сначала вводили 32 ЕД лидокаина, разведенной в 2 мл 2 % раствора лидокаина, затем через 5–10 мин – 5 мл актовегина. Инъекции (числом 4) выполняли 1 раз в 2 сут. Введение препаратов осуществлялось в места наибольшего представительства подкожных лимфатических коллекторов, в зависимости от места локализации ран донорских мест. При локализации ран в области волосистой части головы подкожное введение производили в область сосцевидного отростка, височную область. При локализации донорских участков на грудной клетке инъекции проводили в область мечевидного отростка и/или в области межкостных пространств грудного отдела позвоночника. Если донорские участки располагались на верхней конечности, введение производили в первый межпальцевый промежуток кисти, а при локализации ран на нижней конечности – в первый межпальцевый промежуток стопы. Наибольшее представительство подкожных лимфатических коллекторов передней брюшной стенки – это окологрудинная область, а коллекторы поясничного отдела сконцентрированы в области межкостных пространств поясничного отдела позвоночника. По аналогии с I группой в основной группе после среза кожного трансплантата также проводили интраоперационный гемостаз марлевыми салфетками с раствором адреналина.

Для объективной оценки и сравнительной характеристики эффективности применения различных методов лечения проводили анализ клинико-лабораторных данных, бактериологическое, цитологическое и морфологическое исследования ран, а также оценку сроков заживления и наличия осложнений. Цитологическое исследование ран осуществляли по методике М.П. Покровской и М.С. Макарова, используя мазки-отпечатки с поверхности ран, с последующим определением типа цитогранных по М.Ф. Камаеву (1970) в модификации О.С. Сергель (1990). Микробиологическое исследование ран донорских участков проводили путем определения видового состава микроорганизмов и их коли-

чественного содержания на 1 см<sup>2</sup> поверхности раны методом салфеток по J. Brentano (1967). Определение объема кровопотери через раны донорских мест проводили по способу М.А. Либова (1960).

Обработку материала для гистологического изучения осуществляли по стандартным методикам: биоптаты фиксировали в нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные микропрепараты изучали, используя универсальный микроскоп LEICA DM4000 B LED, оснащенный цифровой видеокамерой LEICA DFC7000 – T, и исследовательский бинокулярный микроскоп Nikon Eclipse – E200, снабженный цифровой микрофотокамерой MMC 31C12-м. Проводили стандартную световую, фазово-контрастную и темнопольную микроскопию. Цитогранные изучали с использованием микроскопа Carl Zeiss Axio Lab.A1, оснащенного цифровой камерой Carl Zeiss Axio Cam ERc 5s.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Анализ вида распределения данных осуществляли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Меры центральной тенденции и рассеяния количественных признаков в случае несоответствия вида распределения признака закону нормального распределения описывали медианой (Me) и 80 % интерпроцентильным размахом (10 %; 90 %), а в случае нормального распределения признаков – средней арифметической и средним квадратическим отклонением ( $M \pm s$ ). Проверку статистических гипотез выполняли с применением критериев U Манна–Уитни и H Краскела–Уоллеса для независимых выборок, критерия  $\chi^2$  Пирсона, однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с проверкой равенства дисперсий по критерию Левена (F). Уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

**Результаты.** Согласно данным, полученным в результате статистического анализа, пациенты всех исследованных групп были сопоставимы по всем проанализированным показателям (табл. 1), в т.ч. по половому признаку ( $\chi^2=0,989$ ;  $p=0,61$ ).

Таблица 1

## Сравнение пациентов, вошедших в различные группы исследования

| Показатель                                                                             | I группа<br>(n=39) | II группа<br>(n=36) | III группа<br>(n=37) | Критерий<br>Краскела–Уоллеса | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|------------------------------|-------|
| Мужской пол,<br>абс. (%)                                                               | 24 (61,5)          | 26 (72,2)           | 24 (64,9)            | -                            | -     |
| Женский пол,<br>абс. (%)                                                               | 15 (28,5)          | 10 (27,8)           | 13 (35,1)            | -                            | -     |
| Возраст, лет                                                                           | 58 (29; 73)        | 59,5 (25,4; 74,6)   | 56 (44,2; 78,4)      | 0,210                        | 0,9   |
| Средняя площадь<br>глубоких ожогов,<br>% п.т.                                          | 5,0 (1; 20)        | 6,0 (1; 30)         | 5,0 (1; 25,4)        | 1,742                        | 0,419 |
| Средние сроки<br>выполнения<br>аутодермопластики<br>с момента получения<br>травмы, сут | 17,0 (5; 27)       | 18,0 (4; 28)        | 18,0 (5,6; 29,6)     | 1,215                        | 0,545 |
| Индекс тяжести<br>поражения<br>по Франку, у.е.                                         | 15,0 (4,5; 60)     | 18,0 (4; 90)        | 15,0 (6; 36)         | 1,193                        | 0,551 |

Статистический анализ сроков эпителизации ран донорских мест у всей совокупно-

сти пациентов исследуемых групп не выявил значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

## Сроки эпителизации ран донорских мест в исследуемых группах, сут

| I группа<br>(n=39) | II группа<br>(n=36) | III группа<br>(n=37) | Критерий<br>Краскела–Уоллеса | p    |
|--------------------|---------------------|----------------------|------------------------------|------|
| 7 (6; 9)           | 8 (6; 9)            | 7 (6; 8)             | 5,236                        | 0,73 |

Однако при анализе сроков эпителизации ран у пациентов старше 60 лет было установлено их статистически значимое у пациентов III группы ( $p=0,004$ ). В I группе сроки эпителизации составили  $7,8 \pm 1,1$  дня, во II группе –  $7,6 \pm 1,3$  дня, а в III группе –  $6,4 \pm 0,9$  дня. Дисперсии количественных признаков в исследуемых группах оказались равны ( $F=1,499$ ;  $p=0,235$ ). Ни у одного пациента не было вы-

явлено нагноения ран донорских участков. Уровень микробной обсемененности во всех исследуемых группах не превышал  $10^1$  КОЕ на  $1 \text{ см}^2$ . Среди осложнений, возникших со стороны ран донорских участков в послеоперационном периоде, мы наблюдали кровотечение и образование в области раневого ложа пластинчатых гематом под повязкой (рис. 1, табл. 3).

Таблица 3

## Структура и частота осложнений в группах исследования

| Осложнения                                                   | I группа<br>(n=39) | II группа<br>(n=36) | III группа<br>(n=37) | $\chi^2$ | p      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|----------|--------|
| Кровотечение и образование<br>пластинчатых гематом, абс. (%) | 8 (20,5)           | 14 (38,8)           | 0                    | 17,5     | <0,001 |



**Рис. 1.** Пластинчатая гематома раны донорского места у пациента П., 32 лет, I группы сравнения. 2-е сут после операции

Следует отметить, что подобные осложнения развивались только у пациентов групп сравнения. Данный факт подтверждает эффективность лимфотропного введения этамзилата для профилактики капиллярного кровотечения из донорских ран и преимущество лимфотропного введения этого антигеморрагического средства перед внутримышечным

введением: почти у 40 % пациентов II группы, где этамзилат вводили внутримышечно, возникало кровотечение.

Показатели интраоперационной кровопотери из ран донорских мест также свидетельствуют о предпочтительном способе введения данного препарата (табл. 4).

*Таблица 4*

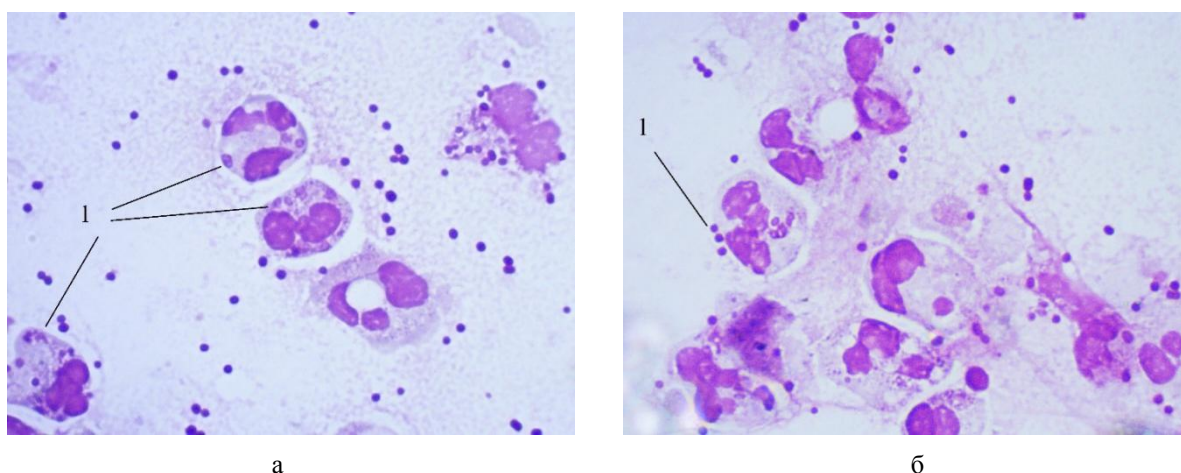
**Показатели интраоперационной кровопотери, мл**

| <b>I группа<br/>(n=39)</b> | <b>II группа<br/>(n=36)</b> | <b>III группа<br/>(n=37)</b> | <b>Критерий<br/>Краскела–Уоллеса</b> | <b>P</b> |
|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| 32 (6; 128)                | 38,6 (6,8; 193)             | 15 (3,9; 38,5)               | 9,078                                | 0,011    |

При этом статистически значимых различий в объеме кровопотери между I и II группами сравнения не выявлено ( $U=822,0$ ;  $p=0,203$ ).

При цитологическом исследовании во всех группах наблюдений цитологическая картина на 2-е сут после операции соответствовала воспалительно-регенераторному типу, а начиная с 4-х сут – регенераторному типу. Содержание нейтрофилов не превышало 50 % в поле зрения. В цитограммах выявлялось незначительное количество микрофлоры в состоянии активного фагоцитоза (рис. 2).

При морфологическом исследовании биоптатов ран было установлено, что у пациентов III (основной) группы признаки острой эпителизации из придатков кожи появлялись уже на 2-е сут после операции (рис. 3а). На 5-е сут тонкий новообразованный эпидермис покрывал приблизительно половину площади дна раны (рис. 3б). На 7–8-е сут во всех группах исследования выявлялся многослойный дифференцированный эпителий с признаками акантоза (рис. 3в). Новообразованный эпидермис покрывал всю поверхность раны.



**Рис. 2.** Цитограмма пациента И., 54 лет, I группа:

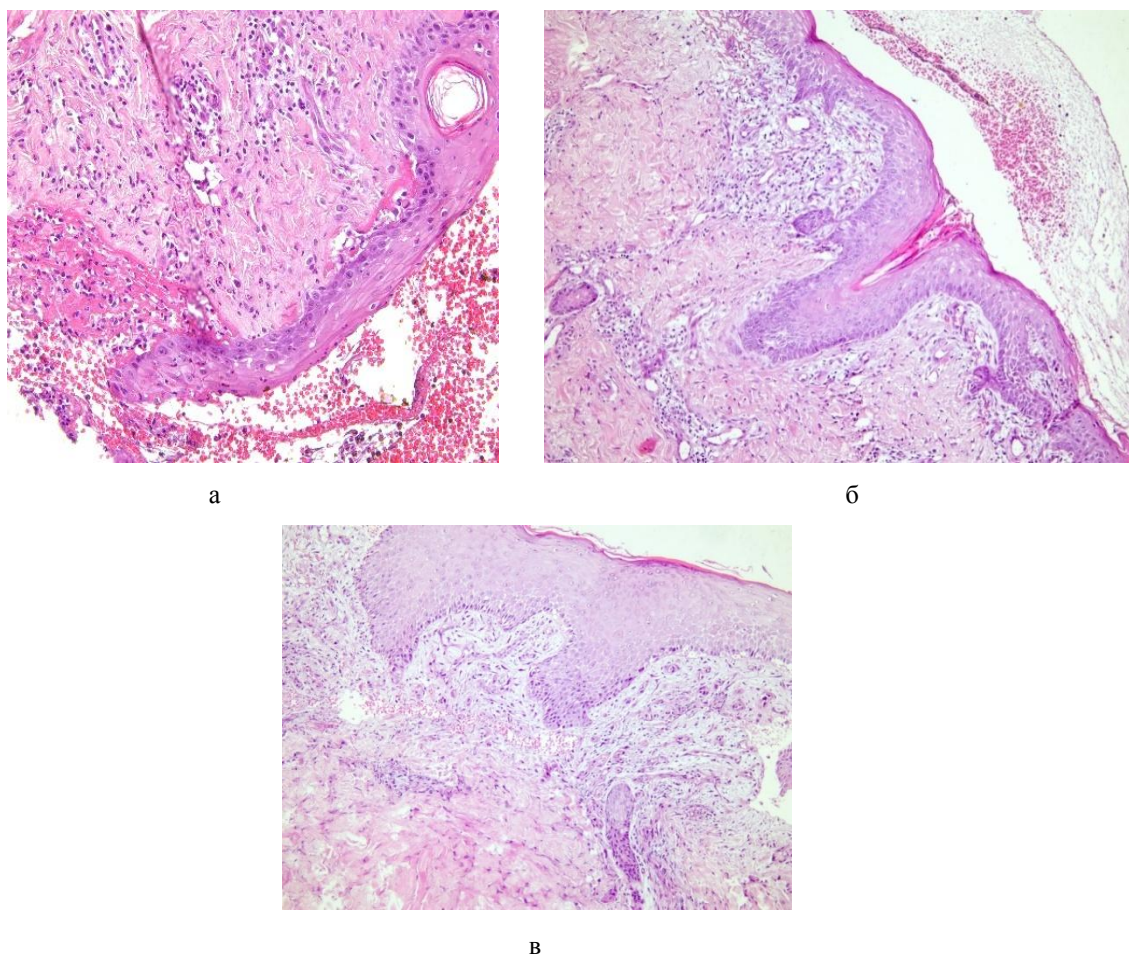
а – 2-е сут после операции: фагоцитоз *S. aureus* полиморфно-ядерными лейкоцитами (1).

В цитоплазме клеток – множественные фагосомы на разных стадиях процесса;

б – 4-е сут после операции: адгезия *S. aureus* к плазмалемме сегментоядерного нейтрофила (1).

В цитоплазме присутствуют фагоцитированные тельца.

Окрашивание по Романовскому–Гимзе, ув.  $\times 1000$  (масляная иммерсия)



**Рис. 3.** Биоптат из раны донорского места пациентки Ш., 54 лет, III группы исследования:

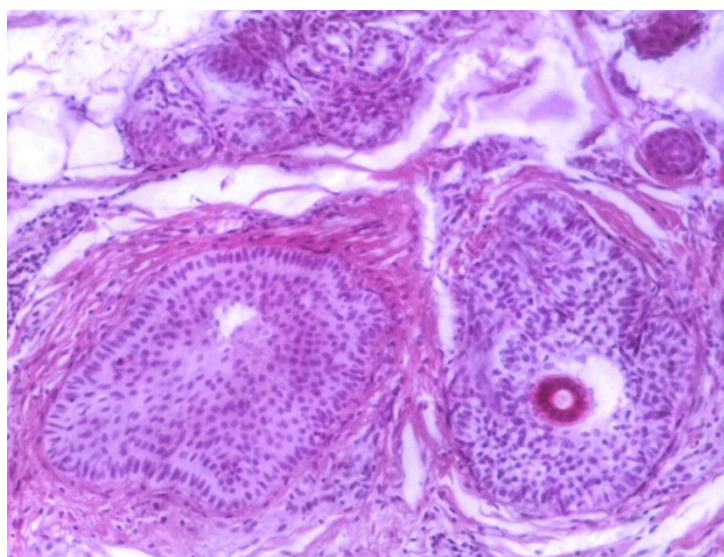
а – 2-е сут после операции: островковая регенерация эпителия на дне раны в области придатков кожи;

б – 5-е сут после операции: незрелый эпидермис в области придатка кожи;

в – 7-е сут после операции: гипертрофированный эпителий кожи с признаками акантоза.

Окрашивание гематоксилин-эозином, ув.  $\times 100$





**Рис. 4.** Биоптат из раны донорского места пациента М., 60 лет, III группы исследования. Отмечается появление волосных влагалищ без формирования волоса на 5-е сут после операции. Окрашивание гематоксилин-эозином, ув.  $\times 400$

При сравнительной морфоскопии препаратов также установлено, что в III группе на 4–5-е сут после операции появлялись дополнительные волосные влагалища, которые служили дополнительными источниками эпителизации (рис. 4).

**Обсуждение.** Эффективность любого способа лечения ран, в т.ч. ран донорских участков кожи, во многом зависит от того, насколько он соответствует предъявляемым требованиям. Для местного лечения ран, по мнению ряда авторов, предпочтительнее использовать влагосберегающие перевязочные средства, создающие наилучшие условия для заживления, а именно постоянную влажность, защиту от внешнего инфицирования, атравматичность перевязок [3]. В наших исследованиях мы использовали современные полиэтиленовые пленочные повязки «MD» [9]. Создаваемая пленочными повязками собственная жидкая среда сохраняет жизнеспособность и функциональную активность клеток, участвующих в репаративном процессе, стимулирует образование грануляционной ткани и рост эпителия [5]. На этом основании можно считать, что использование пленочных повязок «MD» вполне оправданно и целесообразно, так как полностью отвечает требованиям, обеспечивающим эффективность данного способа лечения.

Наиболее распространенным и весьма нежелательным осложнением заживления ран справедливо считается их инфицирование и нагноение, для профилактики которых широко используют антибиотики. Мы полагаем, что при комплексном лечении ран донорских участков кожи антибиотикотерапия не показана. Рана донорского места является «чистой» послеоперационной раной. Об этом свидетельствуют и результаты наших исследований по определению уровня микробной обсемененности ран. Применение пленочных раневых покрытий «MD» не только защищает рану от внешнего инфицирования, но и способствует активации местного неспецифического иммунитета, стимулируя макрофагальную реакцию и фагоцитоз, что мы наблюдали в цитологической картине мазков-отпечатков, полученных из ран пациентов I группы сравнения, где для лечения были использованы только пленки-повязки «MD».

Ещё одним видом осложнений, специфичным именно для ран донорских мест, является массивное капиллярное кровотечение в раннем послеоперационном периоде и образование в области раневого ложа пластинчатых гематом, что не только усугубляет тяжелое общее состояние пациента с обширными поражениями, но и препятствует нормальному ходу заживления и эпителизации

донорских ран. При использовании пленочных повязок «MD» риск развития этих осложнений достаточно высок. В наших наблюдениях они отмечались в I группе сравнения в 8 случаях, что составило 20,5 % от общего числа пациентов этой группы. Совершенно очевидно, что подобные обстоятельства ограничивают применение данного типа перевязочных средств у пациентов с большой площадью ран донорских мест. С целью стабилизации гемостаза, уменьшения интраоперационной кровопотери и предотвращения развития кровотечения из ран донорских мест в предоперационном периоде (за 1 ч до операции) 36 пациентам из II группы сравнения внутримышечно вводили 4,0 мл 12,5 % раствора этамзилата, антигеморрагического средства из группы агрегантов и ангиопротекторов. Однако у 14 пациентов этой группы, т.е. почти в 40 % случаев, в послеоперационном периоде наблюдалось кровотечение из ран и образование пластинчатых гематом. Общий объем интраоперационной кровопотери у пациентов этой группы сравним с I группой, где медикаментозная коррекция гемостаза не проводилась. Таким образом, эта профилактическая мера не гарантирует полноценного эффекта, вероятно, в связи с недостаточным присутствием этамзилата в зоне оперативного вмешательства и образовавшейся раны.

Обеспечить адресную доставку лекарственных средств в места их оптимальной терапевтической рецепции возможно с помощью так называемой лимфотропной терапии – комплекса мер медикаментозного воздействия, направленных на усиление интерстициального гуморального транспорта. В основу разработанного способа лимфотропной терапии ран донорских участков кожи положена описанная Ю.М. Левиным способность неко-

торых энзимных препаратов (проводников) увеличивать поступление в лимфатическую систему лекарственного средства при его инъекции в места наибольшего представительства подкожных лимфатических коллекторов. При этом требуется гораздо меньшая доза лекарств, что уменьшает их токсическое воздействие на организм, а также время наступления терапевтического эффекта по сравнению с использованием обычных методов введения [11, 12]. Лимфотропное введение этамзилата позволило нам достичь выраженного гемостатического эффекта и полностью избежать послеоперационного кровотечения из ран, а объем интраоперационной кровопотери уменьшить в 2 раза, несмотря на однократное введение дозы, меньшей средней суточной (10–20 мг/кг массы тела).

Ещё один положительный результат лечения – сокращение сроков эпителизации ран у пациентов старше 60 лет – обусловлен, по нашему мнению, влиянием актовегина, использованного в комплексе средств лимфотропной терапии.

**Заключение.** Таким образом, разработанный способ лимфотропной терапии позволяет устранить вышеуказанные недостатки пленочных перевязочных средств и расширить показания для их применения. Сочетанное использование влагосберегающих повязок и лимфотропной терапии при лечении ран донорских участков кожи позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю, избежать образования пластинчатых гематом. Это способствует благоприятному течению раневого процесса, обеспечивает быстрое восстановление кожных покровов в зоне раневого дефекта за счет усиления репарации, что в целом позволяет ускорить выздоровление пациента с тяжелой термической травмой.

## Литература

1. Ahuja R.B. ISBI practice guidelines for burn care. Burns. 2016; 42 (5): 951–952.
2. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Тюрников Ю.И., Богданов С.Б. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клинические рекомендации. М.: Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов»; 2014. 22.

3. Lauchli S., Hafner J., Ostheeren S., Mayer D., Barysch M.J., French L.E. Management of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Randomized Controlled Trial of Calcium Alginate versus Polyurethane Film Dressing. *Dermatology*. 2013; 227: 361–366.
4. Brolmann F.E., Eskes A.M., Goslings J.C., Niessen F.B., de Bree R., Vahl A.C., Pierik E.G., Vermeulen H., Ubbink D.T. Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting. *British Journal of Surgery*. 2013; 100: 619–627.
5. Войновский Е.А., Мензул В.А., Руденко Т.Г., ред. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде. М.: Редакция журнала «На боевом посту»; 2015. 272.
6. Мордяков А.Е., Чарышкин А.Л., Слесарева Е.В. Оценка результатов лечения ран донорских мест у пациентов с глубокими ожогами. *Казанский медицинский журнал*. 2018; 1: 17–23.
7. Sheridan R.L. Burns: A practical approach to immediate treatment and long-term care. Boston: CRC Press; 2012. 128.
8. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011; 161 (3–4): 80–88.
9. Мензул В.А. Патент РФ № 2594446; 2016.
10. Мордяков А.Е., Чарышкин А.Л., Мензул В.А. Патент РФ № 2639847; 2017.
11. Левин Ю.М., Свиридкина Л.П., Топорова С.Г. Основы общеклинической лимфологии и эндоекологии. М.: Щербинская типография; 2003. 464.
12. Петренко Н.А., Грошин В.С., Давиденко А.В., Лукаш Ю.В. Клиническая эффективность комплексного многофакторного подхода к лечению флегмон предплечья. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017; 2: 104–110.

## LYMPHOTROPIC THERAPY IN TREATMENT OF DONOR SITE WOUNDS IN PATIENTS WITH FULL-THICKNESS BURNS

A.E. Mordiyakov<sup>1,2</sup>, A.L. Charyshkin<sup>2</sup>, E.V. Slesareva<sup>2</sup>,  
A.B. Shekhter<sup>3</sup>, T.G. Rudenko<sup>3</sup>, Yu.A. Dergunova<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Regional Clinical Oncology Center, Ulyanovsk, Russia

e-mail: blade-246@mail.ru

*The purpose of the study was the development and clinical evaluation of an alternative method for treating donor site wounds in patients with full-thickness burns.*

*Materials and Methods.* The study included 112 patients: 74 men (66.1 %) and 38 women (33.9 %) with full-thickness burns. The method of free autodermoplasty with split transplants was used. The average age of patients was 55.2±15.3. They were divided into three groups according to the method of postoperative treatment of donor site wounds. While treating donor site wounds we used film moisture-retaining dressings “MD” for the first group (n=39); film dressings “MD” combined with intramuscular administration of etamzilate and actovegin for the second group (n=36); film dressings “MD” combined with a new method of lymphotropic therapy of donor site wounds (RF patent No. 2639847, 2017) for the third group (n=37). The analysis of clinical and laboratory data, bacteriological, cytological and morphological studies, as well as statistical methods were used to evaluate the effectiveness of treatment.

*Results.* The patients of the third group (>60 y.o.) demonstrated reduction in the epithelization period (p=0.004). Moreover, we observed a significant decrease in the volume of intraoperative blood loss by half (p=0.011). Morphological study revealed the additional sources of epithelialization on the 4–5<sup>th</sup> day after the operation.

*Conclusion.* Combined use of moisture-retaining dressings and lymphotropic therapy in the treatment of donor site wounds allowed us to reduce intraoperative blood loss, avoid wound bleeding and lamellar hematoma formation. It also contributed to rapid skin restoration in the wound defect area.

**Keywords:** free autodermoplasty with split transplants, donor site wounds, lymphotropic therapy.

**References**

1. Ahuja R.B. ISBI practice guidelines for burn care. *Burns*. 2016; 42 (5): 951–952.
2. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.E., Krutikov M.G., Tyurnikov Yu.I., Bogdanov S.B. *Mestnoe konservativnoe lechenie ran na etapakh okazaniya pomoschi postradavshim ot ozhogov*: klinicheskie rekomendatsii [Local conservative wound treatment while administering first aid to the injured: clinical recommendations]. Moscow: Obscherossiyskaya obschestvennaya organizatsiya obedinenie kombustiologov “Mir bez ozhogov”; 2014. 22 (in Russian).
3. Lauchli S., Hafner J., Ostheeren S., Mayer D., Barysch M.J., French L.E. Management of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites: A Randomized Controlled Trial of Calcium Alginate versus Polyurethane Film Dressing. *Dermatology*. 2013; 227: 361–366.
4. Brolmann F.E., Eskes A.M., Goslings J.C., Niessen F.B., de Bree R., Vahl A.C., Pierik E.G., Vermeulen H., Ubbink D.T. Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting. *British Journal of Surgery*. 2013; 100: 619–627.
5. Voinovsky E.A., Menzul V.A., Rudenko T.G. *Sistema lecheniya ozhogovykh ran v sobstvennoy zhidkoy srede* [Treatment of burn wounds in its own liquid medium]. Moscow: Redaktsiya zhurnala “Na boevom postu”; 2015. 272 (in Russian).
6. Mordiyakov A.E., Charyshkin A.L., Slesareva E.V. Otsenka rezul'tatov lecheniya ran donorskikh mest u patsientov s glubokimi ozhogami [The results of donor site wound treatment in patients with full-thickness burns]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1: 17–23 (in Russian).
7. Sheridan R.L. *Burns: A practical approach to immediate treatment and long-term care*. Boston: CRC Press; 2012. 128.
8. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2011; 161 (3–4): 80–88.
9. Menzul V.A. *Patent RF № 2594446*; 2016 (in Russian).
10. Mordiyakov A.E., Charyshkin A.L., Menzul V.A. *Patent RF № 2639847*; 2017 (in Russian).
11. Levin Yu.M., Sviridkina L.P., Toporova S.G. *Osnovy obsheklinicheskoy limfologii i endoekologii* [Fundamentals of general clinical lymphology and endoecology]. Moscow: Shcherbinskaya tipografiya; 2003. 464 (in Russian).
12. Petrenko N.A., Groshilin V.S., Davidenko A.V., Lukash Yu.V. Klinicheskaya effektivnost' kompleksnogo mnogofaktornogo podkhoda k lecheniyu flegmon predplechya [Clinical efficacy of complex multiple-factor approach to forearm phlegmon treatment]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2017; 2: 104–110 (in Russian).



УДК 611.018.3

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14049

## СОЗДАНИЕ КАРТЫ ТОЛЩИНЫ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА КОЛЕННОГО СУСТАВА ЧЕЛОВЕКА

Г.А. Айрапетов, А.А. Воротников, Е.А. Коновалов, С.З. Чуков

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия

e-mail: airapetovGA@yandex.ru

*Цель* – создание карты толщины гиалинового хряща на основании МРТ для последующей оценки её при стандартной рентгенографии коленного сустава.

*Материалы и методы.* В исследование включены результаты МРТ коленных суставов 120 чел.: 65 женщин и 55 мужчин в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст  $47,0 \pm 8,1$  года) с различным положением оси конечности. Томограмм правых коленных суставов было 58, левых – 62.

Все результаты обрабатывались при помощи программы Syngo fastView с целью создания модели дистального эпифиза бедренной кости и проксимального эпифиза большеберцовой кости, а также диссекции хрящевой ткани и кости. Следующим этапом выполнялось определение толщины хряща по созданным моделям с интервалом в 2 мм с целью создания карты, по которой в дальнейшем можно оценить толщину хряща на основании стандартной рентгенограммы коленного сустава.

*Результаты.* Толщина гиалинового хряща коленного сустава варьирует в зависимости от пола и деформации оси конечности. Так, наибольшая толщина хряща определялась у мужчин на суставной поверхности дистального эпифиза бедра на 1,5–2,0 см выше места прикрепления передней крестообразной связки, а средняя толщина на бедре составляла  $1,900 \pm 0,425$  мм. Наибольшая толщина хряща на суставной поверхности проксимального эпифиза большеберцовой кости у мужчин отмечалась в наружном отделе, а средняя толщина составляла  $1,640 \pm 0,434$  мм. При варусной деформации голени средняя толщина гиалинового хряща суставной поверхности проксимального отдела большеберцовой кости значительно снижена и составляет  $1,456 \pm 0,735$  мм, при вальгусной деформации средняя толщина составляет  $1,028 \pm 0,724$  мм.

*Выводы.* Карта гиалинового хряща коленного сустава позволяет судить о конкретной величине толщины хряща в конкретном отделе сустава на основании стандартных рентгенограмм без выполнения МРТ. Полученные данные дают возможность улучшить результаты лечения локальных дефектов и более достоверно выполнять предоперационное планирование при необходимости эндопротезирования коленного сустава.

**Ключевые слова:** хрящ, толщина хряща, локальные дефекты, остеоартрит.

**Введение.** Одной из актуальных проблем современной ортопедии является значительный рост частоты встречаемости дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов [1, 2], что приводит к увеличению затрат на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с данной патологией [3, 4].

Диагностика заболеваний коленного сустава начинается с рентгенографии (Rg) в двух проекциях [5]. К сожалению, данный метод не позволяет получить полноценную информацию о состоянии гиалинового хряща [6]. Наиболее достоверным и малоинвазивным методом диагностики в таких случаях является МРТ [7].

Необходимо отметить, что медиальные отделы коленного сустава испытывают нагрузку на 50 % выше, чем латеральные. К тому же медиальный мениск поглощает 50 % нагрузки, тогда как латеральный мениск – до 70 % [8, 9]. Большая часть нагрузки естественно приходится на гиалиновый хрящ [10]. В одной из крупных работ S. Lee изучал биомеханику коленного сустава и ее влияние на состояние гиалинового хряща. Автор показал, что в отделах, где имеется наибольший контакт между суставными поверхностями, толщина гиалинового хряща может быть выше на 40 %. Стоит отметить, что толщина хряща может значительно варьировать в раз-

ных отделах, особенно при деформации голени [11, 12].

**Цель исследования.** Создание карты толщины гиалинового хряща на основании МРТ для последующей косвенной оценки её по стандартным рентгенограммам коленного сустава без необходимости применения дополнительных методов обследования.

**Материалы и методы.** В исследование включены результаты МРТ коленных суставов 120 чел. Учитывались возраст пациента и ось конечности (нейтральная, варус до 8°, вальгус до 8°) (табл. 1). Обследовались 65 женщин и 55 мужчин. Возраст пациентов

варьировал от 35 до 59 лет (средний –  $47,0 \pm 8,1$  года). Томограмм правых коленных суставов было 58, левых – 62.

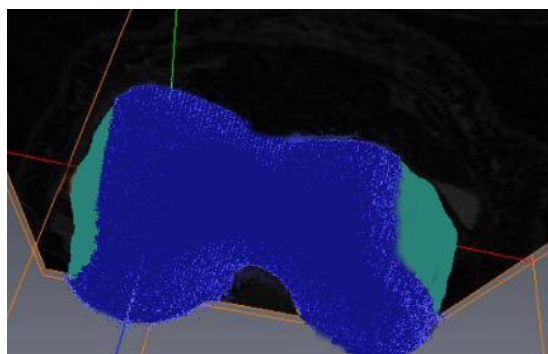
На первом этапе все томограммы обрабатывались при помощи программы Syngo fastView с целью создания модели дистального эпифиза бедренной кости и проксимального эпифиза большеберцовой кости, а также диссекции хрящевой ткани и кости (рис. 1).

Определялась толщина хряща обоих суставных концов по периметру с интервалом в 2 мм у пациентов со здоровым коленным суставом (рис. 2, 3).

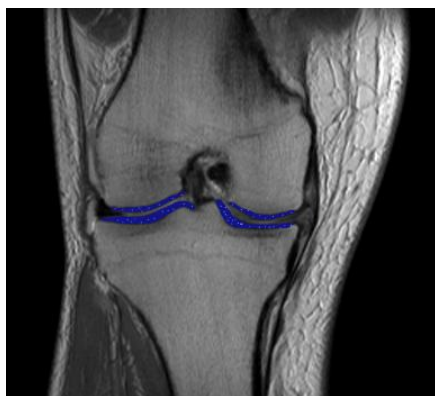
*Таблица 1*

**Распределение пациентов в зависимости от оси конечности**

| Ось конечности | Нормальный коленный сустав |
|----------------|----------------------------|
| Нейтральная    | 32                         |
| Варус до 8°    | 16                         |
| Вальгус до 8°  | 18                         |
| Всего          | 66                         |



**Рис. 1.** Выделение гиалинового хряща бедренной кости



**Рис. 2.** Толщина гиалинового хряща в прямой проекции



**Рис. 3.** Толщина гиалинового хряща в боковой проекции

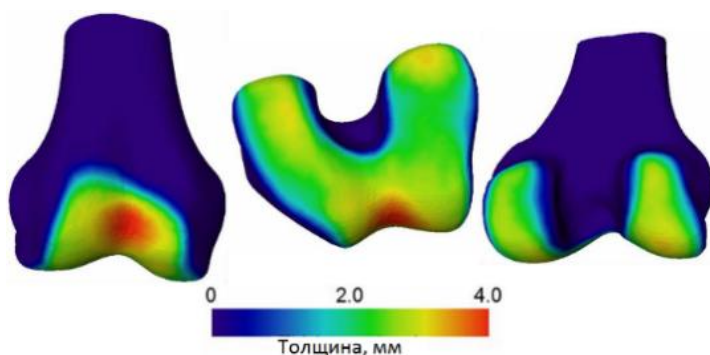
Таким образом была определена средняя толщина гиалинового хряща коленного сустава на каждом участке в зависимости от пола и положения голени. Все полученные данные обрабатывались статистическим способом с помощью специализированных программ (Microsoft Excel 2007, SPSS Statistics 21) и с использованием критерия Стьюдента, что позволило создать своеобразный макет коленного сустава с указанием толщины гиали-

нового хряща в различных отделах коленного сустава.

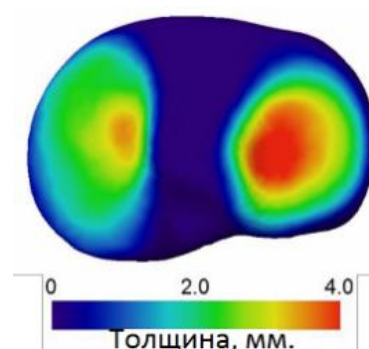
**Результаты.** Полученные данные позволяют определить толщину гиалинового хряща в разных отделах коленного сустава (рис. 4, 5).

Средняя толщина гиалинового хряща коленного сустава представлена в табл. 2.

Средняя толщина гиалинового хряща коленного сустава в зависимости от деформации голени представлена в табл. 3.



**Рис. 4.** Толщина гиалинового хряща в дистальном отделе бедра у мужчин



**Рис. 5.** Толщина гиалинового хряща в проксимальном отделе большеберцовой кости у мужчин

Таблица 2

**Средняя толщина гиалинового хряща коленного сустава**

| Пол  | Сегмент | Средняя толщина, мм |
|------|---------|---------------------|
| Муж. | Бедро   | 1,900±0,425         |
| Муж. | Голень  | 1,640±0,434         |
| Жен. | Бедро   | 1,620±0,448         |
| Жен. | Голень  | 1,280±0,444         |

Таблица 3

**Средняя толщина гиалинового хряща коленного сустава в зависимости от деформации голени**

| Деформация | Сегмент | Средняя толщина, мм |
|------------|---------|---------------------|
| Варус      | Бедро   | 1,456±0,735         |
| Варус      | Голень  | 1,245±0,718         |
| Вальгус    | Бедро   | 1,302±0,864         |
| Вальгус    | Голень  | 1,028±0,724         |

Предложенная карта толщины коленного сустава позволяет косвенно судить о конкретной величине толщины хряща в конкретном отделе сустава на основании стандартных рентгенограмм без выполнения МРТ. Полученные данные дают возможность улучшить результаты лечения локальных дефектов и более достоверно выполнять предоперационное планирование при необходимости эндопротезирования коленного сустава.

**Обсуждение.** Базовым методом обследования пациентов с заболеваниями и повреждениями коленного сустава является рентгенография в двух проекциях. Данный метод не позволяет оценить толщину гиалинового хряща, а МРТ зачастую невозможно выполнить ввиду наличия противопоказаний, в т.ч. наличия имплантированных металлоконструкций в организме, а также высокой стоимости [13]. Учитывая это, необходимо иметь возможность оценки толщины гиалинового хряща стандартными и недорогими методами диагностики.

Большинство работ либо позволяют оценить среднюю толщину гиалинового хряща в

различных отделах коленного сустава, либо вообще ограничиваются средней толщиной [14, 15]. Однако очевидно, что толщина хрящевого покрова не может быть усреднена, так как она значительно варьирует в различных отделах сустава. Это особенно актуально при имеющихся деформациях конечности.

#### **Выводы:**

1. При варусной деформации голени толщина гиалинового хряща в медиальном отделе сустава значительно ниже, чем при вальгусной деформации.

2. Предложенная карта толщины гиалинового хряща коленного сустава позволяет судить о конкретной величине толщины хряща в конкретном отделе сустава на основании стандартных рентгенограмм без выполнения МРТ.

3. Доработка карты толщины гиалинового хряща при патологии позволит улучшить результаты лечения локальных дефектов и более достоверно выполнять предоперационное планирование при необходимости эндопротезирования коленного сустава.

#### **Литература**

1. Винокуров В.А., Норкин И.А. Хирургическая коррекция деформации коленного сустава и регенерация гиалинового хряща. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2015; 3 (4): 37–43.
2. Белоусова Т.Е., Карпова Ж.Ю., Ковалева М.В. Современные технологии в медицине. 2011; 2: 77–80.
3. Хитров Н.А. Полиморфизм болевого синдрома при остеоартрозе, обезболивающая и противовоспалительная терапия. Трудный пациент. 2011; 9 (4): 49–53.
4. Bozic K.J., Cramer B., Albert T.J. Medicare and the orthopaedic surgeon: challenges in Providing, Financing, and Accessing Musculoskeletal care for the elderly. J. Bone Joint. Surg. [Am.]. 2010; 92: 1568–1574.
5. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. Biochem. Pharmacol. 2012; 83 (3): 315–323.
6. Mahjoub M., Berenbaum F., Houard X. Why subchondral bone in osteoarthritis? The importance of the cartilage bone interface in osteoarthritis. Osteoporos Int. 2012; 8: 841–846.
7. Kim Y.S., Choi Y.J., Lee S.W., Kwon O.R., Suh D.S., Heo D.B., Koh Y.G. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study. Osteoarthritis Cartilage. 2016; 24: 237–245.
8. Suri S., Walsh D.A. Osteochondral alterations in osteoarthritis. Bone. 2012; 51 (2): 204–211.
9. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. Am. Fam. Physician. 2012; 85: 49–56.
10. Корж Н.А., Головаха М.Л., Агаев Э., Орлянский В. Прогноз результата лечения повреждения хряща коленного сустава. Ортопедия, травматология и протезирование. 2010; 4: 24–31.
11. Christensen R., Bartels E.M., Astrup A., Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann. Rheum. Dis. 2007; 66: 433–439.

12. Lee S., eds. Optimization of local shape and appearance probabilities for segmentation of knee cartilage in 3-D MR images. *Computer Vision and Image Understanding*. 2011; 115 (12): 1710–1720.
13. Синяченко О.В. Диагностика и лечение болезней суставов. Донецк; СПб.: ЭЛБИ; 2012. 560.
14. Arokoski J.P., Jurvelin J.S., Väättäinen U., Helminen H.J. Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. *Scand. J. Med. Sci Sports*. 2000; 10: 186–198.
15. Link T.M. Cartilage imaging significance, techniques, and new developments. Springer; 2011. 425.

## MAKING A THICKNESS MAP OF THE HUMAN KNEE HYALIN CARTILAGE

G.A. Airapetov, A.A. Vorotnikov, E.A. Konovalov, S.Z. Chukov

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

e-mail: airapetovGA@yandex.ru

*The objective of the paper is to make a thickness map of the hyaline cartilage using MRI for its subsequent comparison with standard knee joint X-ray.*

*Materials and Methods.* The study included MRI of knee joints of 120 patients: 65 females and 55 males, aged 35–59 (mean age  $47.0 \pm 8.1$ ) with different limb axes. There were 58 sectional images of the right knee joints, and 62 images of the left knee joints.

*All results were processed using the Syngo fastView program. The aim was to create a model of the distal epiphysis of the femur and the proximal epiphysis of the tibia, as well as dissections of cartilage tissue and bone. The next step was to determine the cartilage thickness according to the created models (2 mm interval) in order to make a map, on which the cartilage thickness can subsequently be estimated, based on the standard knee joint X-ray.*

*Results.* The hyaline cartilage thickness varies depending on the patient's sex and limb axis. Thus, the maximum cartilage thickness was in men on the articular surface of the distal epiphysis. It was 1.5–2.0 cm above the end of the anterior cruciate ligament. Its average thickness on the thigh was  $1.900 \pm 0.425$  mm. The maximum cartilage thickness on the articular surface of the proximal epiphysis of the tibia was in its outer part in men; and its average thickness was  $1.640 \pm 0.434$  mm. During varus tibia deformity, the average hyaline cartilage thickness of the articular surface of the proximal tibia was significantly reduced ( $1.456 \pm 0.735$  mm), during valgus deformation the average thickness was  $1.02 \pm 0.724$  mm.

*Conclusion.* The map of the hyaline cartilage of the knee joint allows us to distinguish the real cartilage thickness in a certain joint section according to standard X-rays without MRI. The obtained data help us to improve the results of local defect treatment and to make reliable preoperative planning for endoprosthetics of the knee joint.

**Keywords:** cartilage, cartilage thickness, local defects, osteoarthritis.

## References

1. Vinokurov V.A., Norkin I.A. Khirurgicheskaya korrektsiya deformatsii kolennogo sustava i regeneratsiya gialinovogo khryascha [Knee deformation surgery and hyaline cartilage regeneration]. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2015; 3 (4): 37–43 (in Russian).
2. Belousova T.E., Karpova Zh.Yu., Kovaleva M.V. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; 2: 77–80 (in Russian).
3. Khitrov N.A. Polimorfizm boleвого sindroma pri osteoartroze obezbolivayuschaya i protivovospalitel'naya terapiya [Pain syndrome polymorphism in osteoarthritis, analgesic and anti-inflammatory therapy]. *Trudnyy patsient*. 2011; 9 (4): 49–53 (in Russian).
4. Bozic K.J., Cramer B., Albert T.J. Medicare and the orthopaedic surgeon: challenges in Providing, Financing, and Accessing Musculoskeletal care for the elderly. *J. Bone Joint. Surg. [Am.]*. 2010; 92: 1568–1574.
5. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 83 (3): 315–323.
6. Mahjoub M., Berenbaum F., Houard X. Why subchondral bone in osteoarthritis? The importance of the cartilage bone interface in osteoarthritis. *Osteoporos Int.* 2012; 8: 841–846.

7. Kim Y.S., Choi Y.J., Lee S.W., Kwon O.R., Suh D.S., Heo D.B., Koh Y.G. Assessment of clinical and MRI outcomes after mesenchymal stem cell implantation in patients with knee osteoarthritis: a prospective study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24: 237–245.
8. Suri S., Walsh D.A. Osteochondral alterations in osteoarthritis. *Bone*. 2012; 51 (2): 204–211.
9. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am. Fam. Physician*. 2012; 85: 49–56.
10. Korzh N.A., Golovakha M.L., Agayev E., Orlyansky V. Prognoz rezul'tata lecheniya povrezhdeniya khryascha kolennogo sustava [Prognosis of knee cartilage damage treatment]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2010; 4: 24–31 (in Russian).
11. Christensen R., Bartels E.M., Astrup A., Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis*. 2007; 66: 433–439.
12. Lee S., eds. Optimization of local shape and appearance probabilities for segmentation of knee cartilage in 3-D MR images. *Computer Vision and Image Understanding*. 2011; 115 (12): 1710–1720.
13. Sinyachenko O.V. *Diagnostika i lechenie bolezney sustavov* [Diagnosis and treatment of joint diseases]. Donetsk; St. Petersburg: ELBI; 2012. 560 (in Russian).
14. Arokoski J.P., Jurvelin J.S., Väättäin U., Helminen H.J. Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. *Scand. J. Med. Sci Sports*. 2000; 10: 186–198.
15. Link T.M. *Cartilage imaging significance, techniques, and new developments*. Springer; 2011. 425.

УДК 616.33-036.8

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14050

## МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

И.С. Мухамадеев<sup>1,2</sup>, Л.П. Котельникова<sup>1,2</sup>, И.А. Березина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Россия

e-mail: ildus\_60@mail.ru

*Цель работы – оценить результаты местного лечения гнойно-некротических язв с использованием традиционных и современных перевязочных материалов после реваскуляризации нижних конечностей (РНК) у больных сахарным диабетом II типа.*

*Материалы и методы.* РНК была выполнена 43 пациентам с критической ишемией, обусловленной диабетической ангиопатией и атеросклерозом магистральных сосудов нижних конечностей. В зависимости от использованных в послеоперационном периоде перевязочных материалов пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 14 больных с поражением мягких тканей и костей в фазе гнойно-некротической деструкции, которым проводили местное лечение с использованием альгинатных сорбционных и адгезивных повязок. Во вторую (13 чел.) и третью (16 чел.) группы вошли пациенты с сухими некрозами. В лечении больных второй группы использовали традиционные препараты и марлевые повязки, а третьей группы – гидрогели, покровные пленки, а затем альгинатные и сорбционные повязки.

*Результаты.* Показано, что применение альгинатных сорбционных повязок в сочетании с адгезивными на пенной основе при поражении мягких тканей и костей в фазе гнойно-некротической деструкции позволило добиться заживления раны вторичным натяжением в 85,8 % случаев к 30-м сут. Процесс заживления сухих некротических язв при использовании гидрогелей и покровных пленок, а затем альгинатных и адгезивных повязок протекал достоверно быстрее (в 1,8–3,6 раза), чем при использовании традиционных перевязочных средств и материалов. При помощи рН-метрии раневого экссудата показано, что альгинатные сорбционные повязки позволяют быстрее добиться нормализации рН-среды.

*Выводы.* Проведенное исследование показало целесообразность применения альгинатных и адгезивных повязок, гидрогелей и покровных пленок в местном лечении гнойно-некротических осложнений у больных сахарным диабетом II типа после РНК, а также применения рН-метрии раневого экссудата для контроля за течением раневого процесса.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, местное лечение гнойно-некротических осложнений, перевязочный материал.

**Введение.** Хирургическая тактика при синдроме диабетической стопы определяется его клинической формой, а также характером и выраженностью гнойно-некротических осложнений [1–3]. Реваскуляризация нижних конечностей при нейроишемической форме заболевания создает благоприятные условия для местной санации гнойно-некротических осложнений и служит важным этапом лечения у больных критической ишемией нижних конечностей (КИНК) при сахарном диабете. Идеальный перевязочный материал должен защищать рану, облегчать клинические симптомы и ускорять заживление. Несмотря на

обилие современных повязок, ни одна из них полностью не соответствует предъявляемым требованиям.

При выборе перевязочного материала обычно руководствуются характеристиками гнойно-некротических язв, запросами пациентов и стоимостью местного лечения. Исследования эффективности применения различных повязок разнообразны и дают противоречивые результаты. Ряд авторов подтверждают преимущества использования некоторых современных перевязочных материалов, особенно комбинированных [4], другие сообщают, что значимой разницы нет [5–7].

В процессе местного лечения с использованием рациональной антибактериальной терапии, а также при реваскуляризации конечности в ране/язве происходят изменения, которые могут потребовать смены вида перевязочного материала. У больных сахарным диабетом с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей язвы и дефекты мягких тканей заживают длительно, что снижает качество их жизни, а также приводит к необходимости ампутации конечности [8]. Учитывая, что количество пациентов с сахарным диабетом увеличивается с каждым годом, дальнейшее изучение различных вариантов местного лечения синдрома диабетической стопы после хирургической реваскуляризации конечностей остается актуальной задачей.

**Цель исследования.** Оценить результаты местного лечения гнойно-некротических язв с использованием традиционных и современных перевязочных материалов после реваскуляризации нижних конечностей у больных сахарным диабетом II типа.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 43 пациента с критической ишемией, обусловленной комбинированным поражением – диабетической ангиопатией и атеросклерозом магистральных сосудов нижних конечностей. Средний возраст больных составлял  $65,08 \pm 0,76$  года. Соотношение мужчин и женщин 1:2. У всех пациентов был диагностирован СД II типа в стадии декомпенсации, средняя продолжительность которого составляла  $603,50 \pm 40,34$  дня. Деструкция мягких тканей на стопе в основном проявлялась в виде некроза или язвы с гнойным отделяемым. Флегмона стопы диагностирована у 3 больных. Длительность существования гнойно-некротического очага на момент поступления в стационар у всех пациентов превышала один месяц (от 30 до 120 сут,  $Me=35$  сут).

Стандартный диагностический протокол обследования включал инвазивные и неинвазивные исследования артериального русла: ультразвуковую доплерографию, дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, брюшную аортоартериографию, а также дуплексное сканирование вен нижних конечностей с целью выявления их тромбозов.

При поступлении производили забор материала из гнойно-некротического очага для выполнения бактериологического исследования и определения чувствительности патогенной флоры к антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом. Оценку течения раневого процесса выполняли в динамике с помощью рН-метрии раневого отделяемого универсальной индикаторной бумагой с эталонной шкалой рН 0–12 (Lach-Ner, Чехия).

Консервативное лечение пациентов с хронической КИНК на фоне сахарного диабета проводили согласно Национальным клиническим рекомендациям с использованием инфузионной дезинтоксикационной терапии, а также препаратов для улучшения микроциркуляции, снижения степени периферической диабетической нейропатии. Осуществляли коррекцию углеводного обмена. Антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия начинали после первичного осмотра и корректировали в зависимости от результатов анализа на чувствительность патогенной флоры. Хирургическое лечение включало реконструктивно-восстановительные операции на артериях пораженной конечности с одномоментной ликвидацией или санацией гнойно-некротического очага.

В зависимости от использованных в послеоперационном периоде перевязочных материалов пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 14 больных с поражением мягких тканей и костей в фазе гнойно-некротической деструкции. После проведения реваскуляризации конечности им проводили местное лечение с использованием альгинатных сорбционных и адгезивных повязок. Во вторую (13 чел.) и третью (16 чел.) группы были включены пациенты с сухими некрозами. В лечении больных второй группы использовали традиционные препараты (3 % перекись водорода, хлоргексидин, перманганат калия, ферментные препараты, водорастворимые мази и др.) и марлевые повязки, третьей группы – гидрогели и покровные пленки.

Изучаемые количественные признаки приближенно нормального распределения



представлялись в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Для исключения влияния выбросов определяли медиану. Для обнаружения значимых различий в рассматриваемых группах использовали стандартные методы непараметрической статистики – Mann–Whitney U-test. Вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При обследовании практически у всех пациентов был диагностирован периферический тип поражения сосудистого русла: у 12 чел. выявлено сочетание окклюзии подколенной и трех берцовых артерий, у 21 – двух, у 10 – одной берцовой артерии. Коллатеральный спектр кровотока обнаружен у подавляющего большинства пациентов: в 74,4 % случаев на задней большеберцовой артерии, в 87,2 % – на передней. По данным дуплексного сканирования у 80 % больных выявлены тромбозы глубоких вен стопы и голени при проходимой большой подкожной вене. Гнойно-некротический процесс отличался многообразием и глубиной поражения тканей стопы, в 34,9 % случаев он соответствовал III стадии, в 37,2 % – III стадии и в 24 % – II стадии по классификации язв Техасского университета. При поступлении в стационар микробный пейзаж язв в 68 % случаев был представлен моноинфекцией в виде грамположительной кокковой флоры (*Staphylococcus aureus*), из них в 4 % – штаммом стафилококка MRSA. У четверти больных в посевах обнаружили грамотрицательную флору в виде *Pseudomonas aeruginosa* или *Escherichia coli*, у 7 % – грамотрицательные факультативные анаэробы (*Proteus mirabilis* или *vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*). Исходный уровень pH экссудата в ране был менее 4,5.

Реваскуляризация бедренно-подколенного сегмента произведена 15 больным. Восстановление кровотока по одной берцовой артерии выполнено 14 пациентам, по двум артериям голени – 4 больным, ультрадистальные реконструкции с восстановлением тыльно-пальцевой или плантарной артерий произведены в 10 случаях. В одном случае использована методика экстраанатомического

шунтирования берцовых артерий через искусственное отверстие в большеберцовой кости. В качестве пластического материала для реконструктивно-восстановительных операций на артериях нижних конечностей в большинстве случаев (27) использовали гомовенозные и гомоартериальные трансплантаты. У двух больных после артериальной реконструкции на 1-е и 4-е сут произошел тромбоз шунтов, эти пациенты из дальнейшего исследования были исключены.

В первой группе после реваскуляризации нижней конечности санацию гнойно-некротического очага выполняли интраоперационно в объеме некрэктомии 9 больным, 5 пациентам производили экзартикуляцию или ампутацию пораженных пальцев стопы с резекцией головок плюсневых костей, что у троих сочеталось со вскрытием флегмоны стопы. В последующие 15 сут использовали альгинатные сорбционные повязки в сочетании с адгезивными на пенной основе. Очистление раны от фибрина проводили на 3–5-е сут ( $Me = 4,5$  сут), после этого появилась грануляционная ткань. На 7–10-е сут ( $Me = 8$  сут) отмечали значительное сужение раневого канала за счет заполнения его грануляциями, а к 30-м сут ( $Me = 29,5$  сут) рана заживала вторичным натяжением.

Контроль за раневым отделяемым осуществляли ежедневной pH-метрией. В первой группе уже с первых суток регистрировали тенденцию к нормализации pH-среды, через 5 сут pH достигал 7,0 и в дальнейшем оставался в щелочном спектре, необходимом для заживления раны ( $Me_{pH} = 8$  (7,00; 8,00);  $p = 0,00$ ) (рис. 1).

У 2 пациентов (14,2 %) первой группы после сосудистой реконструкции и дистальной резекции стопы отмечали замедленное течение раневого процесса на фоне использования сорбционных и адгезивных повязок. На 3–5-е сут были зарегистрированы сухие краевые некрозы, связанные с излишней дегидратацией в ране. Ввиду невыраженной фазы экссудации дальнейшее использование данной комбинации повязок было прекращено. Местное лечение продолжили с применением гидрогелевых и пленочных повязок.

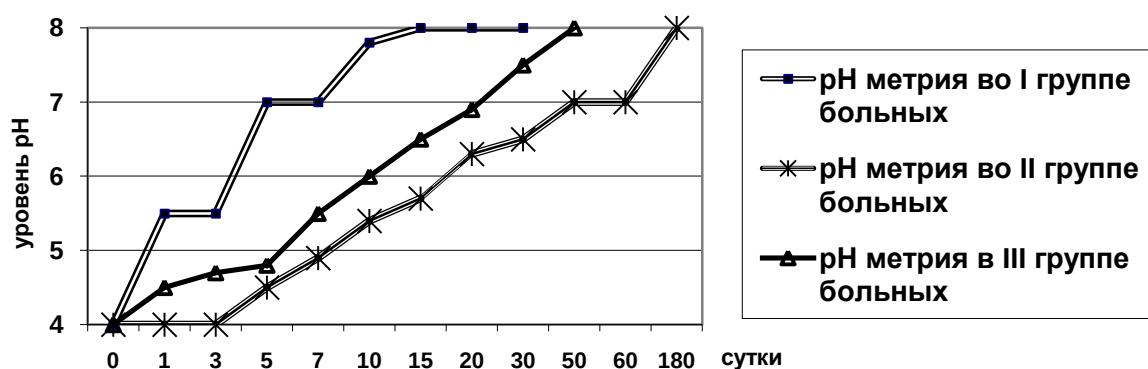


Рис. 1. Динамика уровня pH экссудата в первой, второй и третьей группах в зависимости от сроков лечения

Во второй группе традиционного лечения сухих язв/ран показатель pH среды длительное время оставался в кислом спектре и достигал нейтрального уровня (7,0) лишь к 50-м сут лечения (рис. 1). На фоне медленно протекающей фазы экссудации раневого процесса наблюдалось вялое очищение раны в течение 1,5 мес. (Me=40 сут (35; 45)) и заполнение ее грануляционной тканью лишь к концу второго месяца лечения (Me=56 сут (55; 65)). Из мазей наиболее эффективными на стадии грануляции оказались водорастворимые, в частности левомеколь (левосин),

и в ряде случаев синтомициновая эмульсия. Для ускорения заживления выполняли кожную пластику. Полной эпителизации удалось достигнуть у 10 пациентов спустя 3 мес. лечения (Me=90 сут (86; 90)) и у 3 больных к концу 6-го мес. (Max=180 сут).

В третью группу вошли 12 пациентов с акральными некрозами, 3 – с обширными некрозами пяточной области (рис. 2, А) и 1 – тыла стопы. Для увлажнения раны после восстановления кровотока и хирургического удаления некротической ткани использовали гидрогели и покровные пленки (рис. 2, В, С).

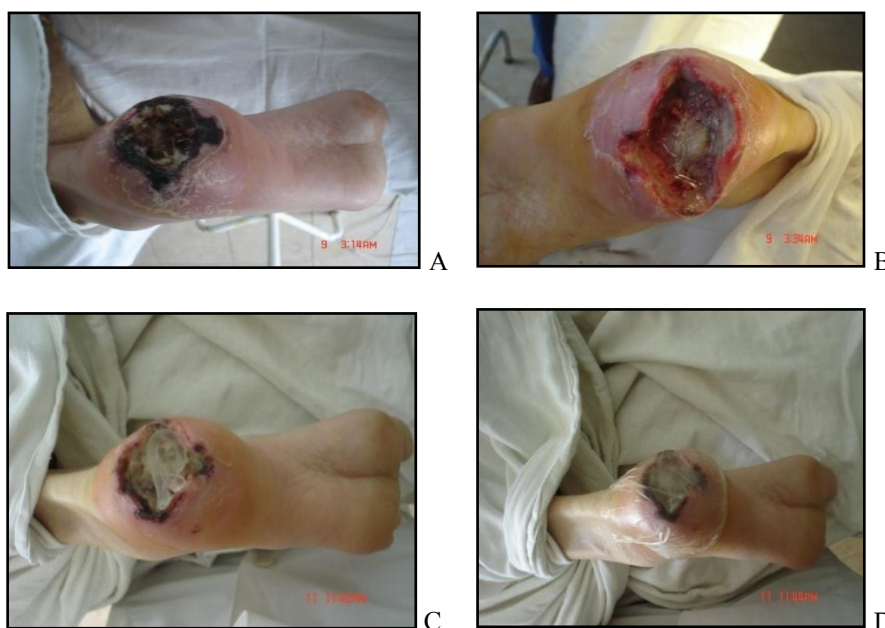


Рис. 2. Больная А., 68 л. Диагноз: атеросклероз; СД II типа; окклюзия правой бедренной, задней и передней большеберцовых артерий; хроническая артериальная недостаточность IV ст.; синдром длительного сдавления, нейроишемическая форма; язва пяточной области слева.

А – язва пяточной области до начала лечения; В – после некрэктомии;  
С – использование гидрогеля; Д – использование гидрогеля и покровной пленки

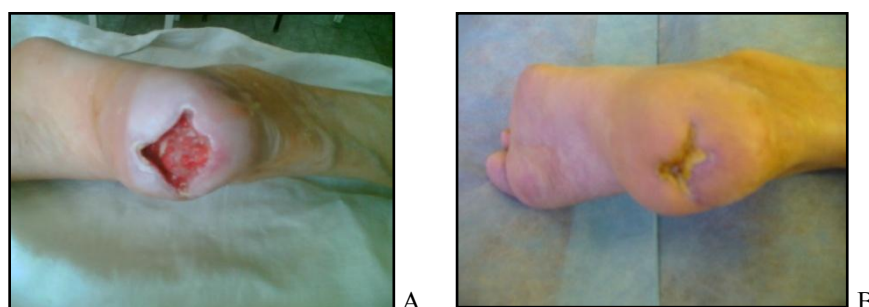
Применение гидрогеля позволило смоделировать в ране необходимую влажную среду для естественного течения раневого процесса через стимуляцию фазы экссудации. Для создания «парникового» эффекта применяли повязочную пленку (рис. 2, D). При проведении рН-метрии в этой группе больных сдвиг рН до нейтрального уровня был зарегистрирован к 20-м сут с нормализацией на 30-е сут

(рис. 1). Начиная с 14-х сут при появлении выраженной экссудации в ране (Me=14 сут (13; 15)) использовали комбинацию альгинатных сорбентов с адгезивными повязками для очищения раны и ускорения грануляции (рис. 3).

Рана заполнилась грануляциями к 35-м сут (Me=35 сут), полная эпителизация была достигнута к 50-м сут (Me=48,5 сут) (рис. 4).



**Рис. 3.** А – вид раны на 10-е сут. Альгинат превратился в гель; В – очищение раны и появление грануляций (17-е сут); С – гранулирующая рана (24-е сут)



**Рис. 4.** А – гранулирующая рана (35-е сут); В – эпителизация раны (50-е сут)

В первой группе у 12 больных (85,8 %) применение сорбционных и адгезивных повязок оказалось достаточно эффективным, удалось достичь заживления ран в течение 30 дней. У 13 больных (100 %) второй группы, где проводилось традиционное лечение язв, длительность их заживления составляла от 90 до 180 дней с сохранением опороспособности конечности в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов. У 16 пациентов (100 %) третьей группы в сравнении со второй группой сроки заживления сухих некротических язв достоверно сократились в 1,8–3,6 раза. Продолжительность всех фаз раневого процесса (очищение, появление грануляционной ткани и эпителизация) у больных первой группы была достоверно

меньше, чем у пациентов второй и третьей групп ( $p=0,00$ ).

**Обсуждение.** Одним из основных этапов лечения больных нейроишемической формой сахарного диабета является реваскуляризация конечности [1]. В последние годы предложено проводить реконструктивно-восстановительные операции на сосудах нижних конечностей и местное хирургическое лечение гнойно-некротических процессов в ранние сроки – в течение первой недели с момента их диагностики [9]. Для восстановления проходимости сосудистого русла чаще всего используют аутовену, реже аллографты и синтетические протезы [2, 3, 9, 10]. По данным дуплексного сканирования у большинства наших пациентов (80 %) обнаружены тром-

бозы глубоких вен стопы и голени при проходимой большой подкожной вене, что исключало возможность использования аутовены в качестве пластического материала для реконструктивных операций. Для реваскуляризации нижней конечности в 62,7 % случаев применяли гомовенозные и гомоартериальные трансплантаты. Показанием для применения аллографтов и отказа от синтетических материалов при шунтировании артерий среднего и малого калибра нижних конечностей считали наличие гнойно-некротического очага, а также отсутствие собственного материала, адекватного по структурно-геометрическим характеристикам. Аллографты бедренных и тибиальных артерий идеально подходили к заменяемым сегментам артерий реципиента и были удобны для наложения сосудистых анастомозов. Метод проведения одномоментной реваскуляризации сосудов нижней конечности и ликвидации или санации гнойно-некротического очага имеет ряд сторонников, которые отмечают снижение количества ампутаций при использовании такой хирургической тактики [9]. Применение в послеоперационном периоде альгинатных сорбционных повязок в сочетании с адгезивными на пенной основе при поражении мягких тканей и костей в фазе гнойно-некротической деструкции позволило нам добиться заживления раны вторичным натяжением к 30-м сут в 85,8 % случаев. У двух пациентов в связи с прекращением экссудации в ране пришлось изменить тактику лечения.

Положительные результаты использования альгинатных повязок при синдроме диабетической стопы в рамках комплексного лечения приводят и другие авторы, подчеркивая при этом необходимость дополнительных исследований для оценки эффективности в различных группах больных синдромом диабетической стопы [11, 12].

Метод pH-метрии раневого экссудата позволяет объективно оценить эффективность местного лечения, при этом альгинатные

сорбционные повязки дают возможность быстро добиться нормализации pH-среды, т.е. благоприятных условий для заживления язвенных дефектов.

Наиболее серьезной и до конца не решенной проблемой в хирургическом лечении синдрома диабетической стопы остается лечение глубоких сухих некрозов, не имеющих тенденции к самостоятельному отторжению или заживлению. При локализации трофических язв пяточной области хирургами часто ставятся показания к высокой ампутации конечности ввиду бесперспективности лечения. Исследованиями подтверждена необходимость создания влажной среды в язве как наиболее благоприятной для ее очищения, роста грануляций и эпителизации [13, 14]. Использование гидрогелей в комбинации с покровной пленкой, а затем альгинатных сорбционных и адгезивных повязок после эффективной реваскуляризации конечности позволило нам добиться очищения и эпителизации язвенного дефекта пяточной области через 50 сут. В результате применения современного перевязочного материала с учетом фазы раневого процесса на фоне восстановления кровотока в нижней конечности получен положительный эффект – сокращение сроков заживления гнойно-некротических язв/дефектов при наличии сухого некроза в среднем в 2,5 раза.

#### **Выводы:**

1. Использование альгинатных и адгезивных повязок, а также гидрогелей позволило сократить сроки заживления гнойно-некротических язв у больных сахарным диабетом после реваскуляризации конечности по сравнению с применением традиционных перевязочных материалов и средств.

2. Метод pH-метрии раневого экссудата не только дает возможность мониторировать течение раневого процесса, но и является объективным способом оценки эффективности применения различных перевязочных материалов.

#### **Литература**

1. *Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г., Леонович С.И.* Особенности поражения артерий у пациентов с критической ишемией на фоне синдрома диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18 (2): 15–18.

2. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Харазов А.Ф. Возможности сохранения нижней конечности при критической ишемии у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2002; 4: 28–32.
3. Zhou W., Lin P., Bush R.L. In situ reconstruction with cryopreserved arterial allografts for management of mycotic aneurysms or aortic prosthetic graft infections. Tex. Heart Inst. J. 2006; 33 (1): 14–18.
4. Catanzano O., D'Esposito V., Acierno S., Ambrosio M.R., De Caro C., Avagliano C., Russo P., Russo R., Miro A., Ungaro F., Calignano A., Formisano P., Quaglia F. Alginate-hyaluronan composite hydrogels accelerate wound healing process. Carbohydr. Polym. 2015; 131: 407–114. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.081.
5. Dumville J.C., O'Meara S., Deshpande S., Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 6: CD009110. DOI: 10.1002/14651858.CD009110.pub 3.
6. Dumville J.C., Deshpande S., O'Meara S., Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 6: CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub3.
7. Dumville J.C., Deshpande S., O'Meara S., Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 8: CD009099. DOI: 10.1002/14651858.CD009099.pub3.
8. Nehler M.R., Peyton B.D. Is revascularization and limb salvage always the treatment for critical limb ischemia? J. Cardiovasc. Surg. 2004; 45 (3): 177–184.
9. Troisi N., Ercolini L., Chisci E., Baggione C., Chechi T., Manetti F., Del Pin B., Virgili R., Lepri G.A., Landini G., Michelagnoli S. Diabetic Foot Infection: Preliminary Results of a Fast-Track Program with Early Endovascular Revascularization and Local Surgical Treatment. Ann. Vasc. Surg. 2016; 30: 286–291. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.07.015.
10. Суханов С.Г., Мухамадеев И.С., Харитонов В.С., Попов А.В. Ближайшие результаты использования аллотрансплантатов в реконструктивной хирургии сосудов нижних конечностей. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2007; 8 (1): 15–20.
11. Бублик Е.В., Коришнуова Ю.В., Крупинова Ю.А., Морозова О.А. Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка fibroclean ag: какие преимущества? Раны и раневые инфекции. 2015; 1: 20–25.
12. Храмлини В.Н. Применение перевязочных средств на основе липидо-коллоидной технологии в местном лечении синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2010; 3: 129–132.
13. Hilton J.R., Williams D.T., Beuker B., Miller D.R., Harding K.G. Wound Dressings in Diabetic Foot Disease. Clin. Infect. Dis. 2004; 39 (2): 100–103.
14. Токманова А.Ю., Доронина Л.П. Возможности применения липидноколлоидных повязок в терапии больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Эндокринная хирургия. 2009; 1: 11–13.

## LOCAL TREATMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME AFTER LOWER LIMB REVASCULIZATION

I.S. Mukhamadeev<sup>1,2</sup>, L.P. Kotel'nikova<sup>1,2</sup>, I.A. Berezina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"The Badge of Honor" Order Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia;

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

e-mail: ildus\_60@mail.ru

*The aim of the paper is to evaluate the results of local treatment of purulonecrotic ulcers using traditional and innovative dressings after lower limb revascularization (LLR) in patients with type 2 diabetes mellitus.*

*Materials and Methods. Forty-three patients with critical ischemia caused by diabetic angiopathy and lower limb artery atherosclerosis underwent LLR. The patients were divided into 3 groups, depending on the dressings used in the postoperative period. The first group included 14 patients with lesions of soft tissues and bones (purulonecrotic destruction). These patient underwent local treatment with alginate sorption and adhesive wound dressings. The second (n=13) and the third (n=16) groups included patients with dry necrosis. Patients of the second group received conventional treatment with gauze dressings. The treatment of the patients of the third group included hydrogels, coating films, and then alginate and sorption dressings.*

*Results.* The use of alginate sorption dressings with adhesive foam-based dressings for treating lesions of soft tissues and bones (purulonecrotic destruction) made it possible to heal wounds by secondary intention (85.8 %) by the 30<sup>th</sup> day. The healing process of dry necrotic ulcers with hydrogels and coating films, and later alginate and adhesive dressings, was significantly faster (1.8–3.6 times) than with traditional dressings and materials. Wound exudate pH-metry showed that alginate sorption dressings balance pH level much more quickly.

*Conclusion.* The study showed the advisability of alginate and adhesive dressings, hydrogels and coating films in the local treatment of purulonecrotic complications in patients with type 2 diabetes mellitus after LLR, as well as the use of wound exudate pH-metry to control the wound process.

**Keywords:** diabetes mellitus, local treatment of purulonecrotic complications, dressing material.

## References

1. Ignatovich I.N., Kondratenko G.G., Leonovich S.I. Osobennosti porazheniya arteriy u patsientov s kriticheskoй ishemiei na fone sindroma diabeticheskoy stopy [Arterial lesions in patients with critical ischemia with diabetic foot syndrome]. *Angiologiya I sosudistaya khirurgiya*. 2012; 18 (2): 15–18 (in Russian).
2. Pokrovsky A.V., Dan V.N., Chupin A.V., Kharazov A.F. Vozmozhnosti sokhraneniya nizhney konechnosti pri kriticheskoy ishemii u bol'nykh sakharnym diabetom [Lower limb salvage in criticalis chemiain patients with diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 2002; 4: 28–32 (in Russian).
3. Zhou W., Lin P., Bush R.L. In situ reconstruction with cryopreserved arterial allografts for management of mycotic aneurysms or aortic prosthetic graft infections. *Tex. Heart Inst. J*. 2006; 33 (1): 14–18.
4. Catanzano O., D'Esposito V., Acierno S., Ambrosio M.R., De Caro C., Avagliano C., Russo P., Russo R., Miro A., Ungaro F., Calignano A., Formisano P., Quaglia F. Alginate-hyaluronan composite hydrogels accelerate wound healing process. *Carbohydr. Polym.* 2015; 131: 407–114. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.05.081.
5. Dumville J.C., O'Meara S., Deshpande S., Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD009110. DOI: 10.1002/14651858.CD009110.pub 3.
6. Dumville J.C., Deshpande S., O'Meara S., Speak K. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 6: CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub3.
7. Dumville J.C., Deshpande S., O'Meara S., Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 8: CD009099. DOI: 00.1002/14651858.CD009099.pub3.
8. Nehler M.R., Peyton B.D. Is revascularization and limb salvage always the treatment for critical limb ischemia? *J. Cardiovasc. Surg.* 2004; 45 (3): 177–184.
9. Troisi N., Ercolini L., Chisci E., Baggione C., Chechi T., Manetti F., Del Pin B., Virgili R., Lepri G.A., Landini G., Michelagnoli S. Diabetic Foot Infection: Preliminary Results of a Fast-Track Program with Early Endovascular Revascularization and Local Surgical Treatment. *Ann. Vasc. Surg.* 2016; 30: 286–291. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.07.015.
10. Sukhanov S.G., Mukhammadeev I.S., Kharitonov V.S., Popov A.V. Blizhayshie rezul'taty ispol'zovaniya allotransplantatov v rekonstruktivnoy khirurgii sosudov nizhnikh konechnostey [Results of allograft use in reconstructive surgery of the lower limbvessels]. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya. Byulleten' NTsSSKh im A.N. Bakuleva RAMN*. 2007; 8 (1): 15–20 (in Russian).
11. Bublik E.V., Korshunova Yu.V., Krupinova Yu.A., Morozova O.A. Patogeneticheskie aspekty mestnogo lecheniya sindroma diabeticheskoy stopy. Novaya al'ginatnaya povyazka fibroclean ag: kakie preimuschestva [Pathogenetic aspects of diabetic foot syndrome local treatment. Alginate bandage fibroclean ag: what are the advantages]? *Rany i ranevye infektsii*. 2015; 1: 20–25 (in Russian).
12. Khramilin V.N. Primenenie perevyazochnykh sredstv na osnove lipido-kolloidnoy tekhnologii v mestnom lechenii sindroma diabeticheskoy stopy [Lipid-colloid dressings in the local treatment of diabetic foot syndrome]. *Diabetes*. 2010; 3: 129–132 (in Russian).
13. Hilton J.R., Williams D.T., Beuker B., Miller D.R., Harding K.G. Wound Dressings in Diabetic Foot Disease. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (2): 100–103.
14. Tokmanova A.Yu., Doronina L.P. Vozmozhnosti primeneniya lipidnokolloidnykh povyazok v terapii bol'nykh s neyropaticheskoy formoy sindroma diabeticheskoy stopy [Lipidic colloid dressings in the therapy of patients with a neuropathic form of the diabetic foot syndrome]. *Endokrinnaya khirurgiya*. 2009; 1: 11–13 (in Russian).

УДК 612.062

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14051

## ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АКТИВАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В УСЛОВИЯХ НОВОГО МЕТОДА МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

В.Ф. Пятин, И.В. Широлапов, Е.Н. Глазкова

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

e-mail: ishirolapov@mail.ru

*Современный инновационный метод медицинской реабилитации основывается на интенсивной равноускоренной вибрационной стимуляции проприоцептивной системы человека.*

*Цель настоящей работы – исследовать и проанализировать экспрессию активационных антигенов иммунокомпетентных клеток в условиях нового метода медицинской нейромышечной реабилитации.*

*Материалы и методы. Длительная (6 мес.) программа вибрационной нейромышечной стимуляции выполнена на аппарате Power Plate. Было обследовано 40 женщин пожилого возраста. Для фенотипирования иммунокомпетентных клеток использовался метод проточной лазерной цитометрии.*

*Результаты. Динамика экспрессии раннего маркера активации не продемонстрировала выраженных достоверных изменений в течение 6 мес. В экспериментальной группе отмечены снижение содержания клеток с поздними активационными антигенами через 12 нед. программы и последующее восстановление показателя к моменту окончания исследования. В контрольной группе выявлена отрицательная динамика экспрессии антигена HLA-DR<sup>+</sup>.*

*Выводы. Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>, продемонстрировало объективную безопасность долговременной программы нейромышечной реабилитации для активационных процессов иммунной системы человека, в частности у людей пожилого возраста. Рекомендуются дальнейшее применение нового современного метода нейромышечной стимуляции не только в физиологии спорта высоких достижений, но также в областях практической реабилитологии, геронтологии и клинической физиологии.*

**Ключевые слова:** иммунная система, активационные антигены, равноускоренная вибрационная физическая нагрузка, нейромышечная реабилитация, проприоцептивная система.

**Введение.** Моделирование физиологического процесса старения, создание условий и возможностей для управления скоростью его протекания ежегодно сохраняют высокий научный и практический интерес. В настоящее время работа специалистов в области анти-возрастной медицины направлена на решение задач по увеличению продолжительности, качества жизни и замедлению внутренних процессов старения. В последнее время люди различных возрастных групп к выполнению упражнений традиционной физической нагрузки начали эффективно добавлять физиологические методы воздействия на нейромышечную систему, в частности импульсное ускорение. Такое инновационное воздействие

возможно при использовании равноускоренной вибрационной стимуляции как в условиях кратковременных упражнений, так и в ходе длительных программ нейромышечной реабилитации [1–3]. Механизмы наблюдаемых физиологических изменений основываются на интенсивной нейрогенной адаптации, что в результате находит применение не только в спорте высоких достижений, но и в восстановительной и антивозрастной медицине [4].

Одним из перспективных направлений иммунологических исследований является анализ поверхностных рецепторов клеток лимфоидной ткани, экспрессирующихся только в определенные периоды клеточного

цикла, – активационных антигенов лимфоцитов. Повышение уровня экспрессии этих антигенов связано с усилением активности иммунной системы, а также может совпадать с обострением патологического процесса [5]. Стоит отметить, что во время процесса старения, а также при любом физиологическом состоянии возможно влияние на организм критических уровней стрессорных факторов, в результате чего может отмечаться сдвиг показателей иммунологического реагирования [6, 7]. Поэтому оценка активационного профиля субпопуляций иммунокомпетентных клеток в условиях нового метода нейромышечной реабилитации у людей пожилого возраста является актуальной в фундаментальном и прикладном направлениях исследований в областях клинической физиологии и иммунологии, восстановительной и антивозрастной медицины.

**Цель исследования.** Анализ экспрессии активационных антигенов иммунокомпетентных клеток в условиях нового метода медицинской нейромышечной реабилитации.

**Материалы и методы.** Было обследовано 40 женщин пожилой возрастной группы ( $67,0 \pm 4,5$  года). Выделено 2 группы: пациенты, проходившие равноускоренную нейромышечную реабилитацию (РНР), и пациенты без стимуляции (контрольная (К) группа). Долговременная проприоцептивная стимуляция в условиях РНР выполнялась на аппарате для медицинской реабилитации Power Plate (Голландия) в течение 6 мес. Использовался следующий реабилитационный режим работы на платформе: прогрессивное нарастание нагрузки 3 раза в неделю, продолжительность одной тренировочной сессии – 30 мин, частота колебания платформы – от 30 до 40 Гц, амплитуда смещения – 2 мм (при высоких индивидуальных показателях – увеличение амплитуды до режима 4 мм).

Для исследования фенотипа лимфоцитов крови использован метод двухцветового иммунологического анализа при окрашивании моноклональными антителами производителя «Сорбент» (Россия) на проточном лазерном цитометре (Becton Dickinson, США). Активационные процессы оценивались по содержанию клеток, экспрессирующих марке-

ры  $CD25^+$  и  $HLA-DR^+$ . Одновременно исследованы экспрессия основных клеточных маркеров дифференцировки лимфоцитов различных популяций, а также гуморальные факторы иммунитета: сывороточные концентрации иммуноглобулинов А, М, G (диагностикум Roche-Diagnostics, определение иммуногубодиметрическим способом); цитокинов ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  (диагностикумы для иммуноферментного анализа «Вектор-бест», с использованием спектрофотометра «Униплан»).

Испытуемые обеих исследуемых групп предоставили информированное согласие на обработку персональных данных. Основными критериями включения в программу были следующие: пожилой возраст (согласно классификации ВОЗ) и отсутствие ранее опыта физической активности в формате вибрационного нейромышечного тренинга. Общие критерии исключения были сформированы в соответствии с противопоказаниями для данного вида физической нагрузки (в частности, декомпенсированные формы хронических и острых заболеваний, в т.ч. остеопороз с очень высоким риском переломов, онкологические заболевания, грыжи позвоночника, аутоиммунные процессы, а также наличие эндопротезов, устройств для остеосинтеза, кардиостимулятора, приступов эпилепсии и др.) [2, 4].

Способ статистической обработки данных включал определение достоверности по t-критерию в двухвыборочном T-тесте; изменения средних величин считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

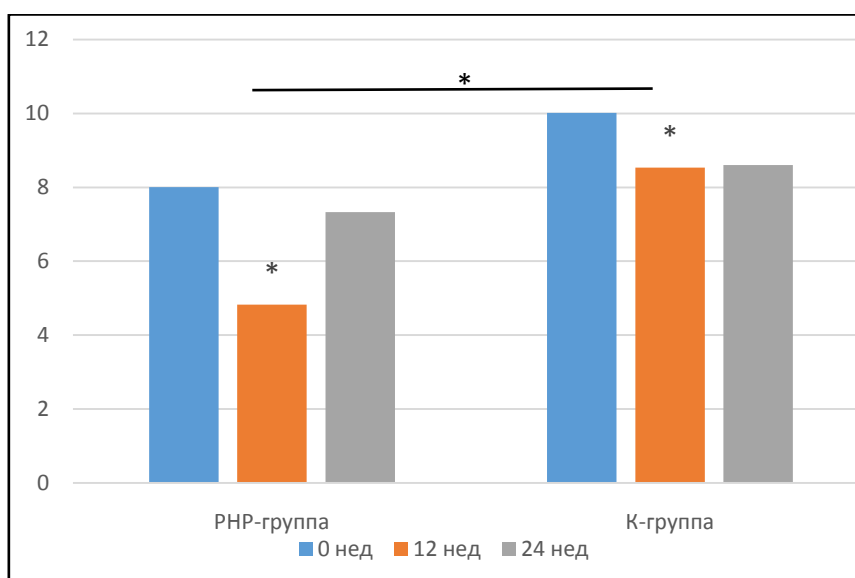
**Результаты и обсуждение.** В течение всей программы исследования авторы не отметили выраженных изменений уровня экспрессии лимфоцитами периферической крови маркера ранней активации. Сходные показатели уровня  $CD25^+$ -клеток были характерны для иммунной системы женщин из обеих исследуемых групп. В частности, в среднем у испытуемых из К-группы экспрессия этого маркера отмечалась у  $16 \pm 5$  кл./мл, а в РНР-группе экспрессия незначительно снизилась (с 18 до  $15 \pm 4$  кл./мл). В течение 24 нед. исследования выявлено некоторое снижение относительного содержания активированных Т-лимфоцитов в обеих группах.



Так, в группе реабилитационного воздействия относительное количество  $CD3^+CD25^+$ -клеток к концу эксперимента уменьшилось с  $0,86 \pm 0,14$  до  $0,71 \pm 0,05$  %. В группе контроля этот показатель снизился с  $0,86 \pm 0,09$  до  $0,78 \pm 0,25$  %. Однако описываемые изменения не имели статистической достоверности. Различия в экспрессии маркера ранней активации между обеими исследуемыми группами также не были достоверными.

Авторами выявлено выраженное колебание уровней экспрессии маркера поздней активации на мембране лимфоцитов периферической крови женщин из группы нейромышечной стимуляции (рис. 1). В частности,

отмечена тенденция к снижению абсолютного и относительного содержания  $HLA-DR^+$ -клеток в середине экспериментального цикла и последующий возврат этого показателя к близким к исходным значениям экспрессии. С другой стороны, в К-группе абсолютные значения Т-лимфоцитов с маркером поздней активации после снижения на этапе 12 нед. эксперимента остались на таком уровне и далее. Такая динамика не характеризуется как положительная. В результате межгрупповое различие  $CD3^+DR^+$ -клеток было достоверным на этапе 3-месячного забора крови.



**Рис. 1.** Экспрессия маркера  $HLA-DR^+$  в экспериментальной и контрольной группах в динамике (относительное содержание  $CD3^+DR^+$ -клеток, %), \* –  $p < 0,05$

Одновременно описаны другие изменения в иммунологическом профиле обследуемых женщин. Как уже указывалось ранее, через 3 мес. программы вибрационного нейромышечного тренинга авторами отмечаются наибольшие сдвиги в показателях иммунного реагирования. Наблюдается прирост относительных значений Т-сlл-лимфоцитов, уровней ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  и одновременно снижение Т-н-лимфоцитов и  $CD3^+CD8^+$ -клеток периферической крови. Однако по окончании 24 нед. нейромышечной реабилитации исследуемые сывороточные уровни основных маркеров иммунологического ответа на предъявленный организму в эксперименте стресс, включая

фенотипические кластеры клеток и содержание гуморальных факторов иммунитета, у испытуемых выраженно не отличались от исходных значений, несмотря на продолжавшееся прогрессивное увеличение воздействия фактора физической нагрузки во второй половине эксперимента [8, 9]. Следует отметить, что колебания выявленных сдвигов не выходили за пределы физиологической нормы.

В настоящее время проблемы антивозрастной физиологии вызывают увеличивающийся научный и практический интерес. Антивозрастное направление в медицине включает аспекты физиологии старения, медикаментозного и функционального лечения воз-

никающих возрастных изменений функций организма и поиск антивозрастной стратегии в образе жизни человека.

Исследование индуцированной активации проприоцептивной системы, в т.ч. долговременной нейромышечной стимуляции, вызывающей острые и длительные физиологические эффекты в организме человека и животных, актуализировано перспективным использованием современных инновационных технологий медицинской реабилитации [10–15]. Скелетномышечный аппарат в период функциональной активности рассматривается как иммуноэндокринный орган. В мышечной ткани синтезируются и секретируются различные гуморальные факторы, являющиеся местными и системными регуляторными посредниками нейроиммуноэндокринного взаимодействия, в частности, среди таких молекул наиболее изучена продукция ИЛ-6. При воздействии физической стимуляции на организм в большинстве случаев можно отметить характер иммунного ответа, пропорциональный величине прилагаемой нагрузки. У исследуемых не выявляется сдвигов показателей до определенного, «субклинического», уровня воздействия, возможно иммуностимулирующее влияние при умеренной физической активности, однако большие физические нагрузки, уровень которых не сопоставим с текущим физиологическим состоянием организма, оказывают иммуносупрессивное действие [16–18].

Одновременно стоит отметить, что качество иммунного ответа непосредственно связано с активностью различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Так, обостре-

ние атопических заболеваний сопряжено с интенсивными активационными процессами в иммунной системе, которые сопровождаются выраженным увеличением экспрессии ранних (в частности, CD25, CD71) активационных антигенов. Экспрессия же поздних (HLA-DR) антигенов напрямую связана с тяжестью нарушения функционального состояния целостного организма. Например, в клинической иммунологии и аллергологии отмечено, что при легком и среднетяжелом полинозе с многолетней манифестацией экспрессия антигена HLA-DR практически не отличается от нормы, однако при атопической бронхиальной астме и атопическом дерматите может резко возрасти. Результаты нашего исследования указывают на положительную реализацию механизмов долговременной адаптации системы иммунитета к предлагаемому в эксперименте воздействию по истечении 12 нед. тренинга и адекватный иммунологический ответ на предъявление специфического стрессора к концу реабилитационной программы.

**Заключение.** Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup>, продемонстрировало объективную безопасность долговременной программы нейромышечной реабилитации для активационных процессов иммунной системы человека, в частности у людей пожилого возраста. Рекомендуется дальнейшее применение нового современного метода нейромышечной стимуляции не только в физиологии спорта высоких достижений, но также в областях практической реабилитологии, геронтологии и клинической физиологии.

### Литература

1. *Souron R., Besson T., Millet G.Y., Lapole T.* Acute and chronic neuromuscular adaptations to local vibration training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017; 117 (10): 1939–1964.
2. *Пятин В.Ф., Широлапов И.В.* Физическая нагрузка ускорением – расширение реабилитационных возможностей восстановительной медицины. *Вестник восстановительной медицины.* 2009; 1: 25–29.
3. *Pedersen B.K., Febbraio M.A.* Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465.
4. *Пятин В.Ф., Широлапов И.В., Никитин О.Л.* Реабилитационные возможности вибрационной физической нагрузки в геронтологии. *Успехи геронтологии.* 2009; 22 (2): 337–342.
5. *Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Equileor M., Monti D., Capri M.* Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 982.
6. *Aspinall R., Lang P.O.* Interventions to restore appropriate immune function in the elderly. *Immun. Ageing.* 2018; 15: 5.
7. *Сашенков С.Л., Журило О.В., Мельников И.Ю., Колупаев В.А., Комарова И.А.* Особенности параметров иммунной системы в зависимости от вида спорта. *Российский иммунологический журнал.* 2017; 11 (2): 221–223.
8. *Широлапов И.В., Жестков А.В., Никитин О.Л., Лимарева Л.В., Зубова И.А., Пятин В.Ф.* Иммунологические показатели периферической крови женщин пожилого возраста при равноускоренном тренинге: результаты 12-недельного исследования. *Медицинская иммунология.* 2010; 12 (4–5): 413–416.
9. *Пятин В.Ф., Жестков А.В., Широлапов И.В., Никитин О.Л., Лимарева Л.В., Зубова И.А.* Адаптационные возможности системы иммунитета женщин пожилого возраста в условиях равноускоренного тренинга: результаты 24-недельного исследования. *Аллергология и иммунология.* 2010; 11 (1): 42–47.
10. *Edwards J.H., Reilly G.C.* Vibration stimuli and the differentiation of musculoskeletal progenitor cells: Review of results in vitro and in vivo. *World. J. Stem. Cells.* 2015; 7 (3): 568–582.
11. *Park S.Y., Son W.M., Kwon O.S.* Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. *J. Exerc. Rehabil.* 2015; 11 (6): 289–295.
12. *Пятин В.Ф., Хамзина Г.Р., Устьянцева О.Ю., Чемпалова Л.С., Баишева Г.М., Веретельник Е.Н.* Особенности гемодинамического ответа в условиях проприоцептивной стимуляции у людей старческого возраста: сравнительное исследование. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23425> (дата обращения: 25.10.2015).
13. *Широлапов И.В., Пятин В.Ф., Жестков А.В., Сергеева М.С., Коровина Е.С.* Уровни провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$  и IL-8 в условиях долговременной проприоцептивной стимуляции. *Медицинская иммунология.* 2015; 17 (3s): 303–304.
14. *Costantino C., Gimigliano R., Olvirri S., Gimigliano F.* Whole body vibration in sport: a critical review. *J. Sports. Med. Phys. Fitness.* 2014; 54 (6): 757–764.
15. *Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Shirolapov I.V.* Recent Medical Techniques for Peripheral Nerve Repair: Clinico-Physiological Advantages of Artificial Nerve Guidance Conduits. *Adv. Gerontology.* 2017; 7 (2): 148–154.
16. *Gleeson M., Williams C.* Intense exercise training and immune function. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013; 76: 39–50.
17. *Liu D., Wang R., Grant A.R., Zhang J., Gordon P.M., Wei Y., Chen P.* Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. *BMC Genomics.* 2017; 18 (1): 29.
18. *Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P., Simpson R.J.* Recovery of the immune system after exercise. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (5): 1077–1087.

## DYNAMICS OF IMMUNOLOGICAL ACTIVATION PROCESSES UNDER NEW METHOD OF MEDICAL REHABILITATION

V.F. Pyatin, I.V. Shirolapov, E.N. Glazkova

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

e-mail: ishirolapov@mail.ru

*The modern innovative method of medical rehabilitation is based on intensive equally accelerated vibro-stimulation of the human proprioceptive system.*

*The purpose of this paper is to examine and analyze the expression of activation antigens in immunocompetent cells under a new method of medical neuromuscular rehabilitation.*

*Materials and Methods. The Power Plate was used for a long program (6 months) of neuromuscular vibro-stimulation. The authors examined 40 elderly women. Flow laser cytometry was used for phenotyping of immunocompetent cells.*

*Results. The dynamics of expression of an early activation marker did not demonstrate significant changes within 6 months. In the experimental group, the authors observed a decrease in the content of cells with late activation antigens in 12 weeks and the subsequent incremental recovery up to the end of the trial. In the control group negative dynamics of HLA-DR<sup>+</sup> antigen expression was revealed.*

*Conclusion. The number of lymphocytes expressing the CD2<sup>+</sup> and HLA-DR<sup>+</sup> markers demonstrated the objective safety of the long-term program of neuromuscular rehabilitation for the activation processes in the human immune system, particularly in elderly people. It is recommended to use the new modern method of neuromuscular stimulation, not only in the sport-of-records physiology, but also in practical rehabilitation, gerontology and clinical physiology.*

**Keywords:** immune system; activation antigens; equally accelerated vibratory physical load; neuromuscular rehabilitation; proprioceptive system.

### References

1. Souron R., Besson T., Millet G.Y., Lapole T. Acute and chronic neuromuscular adaptations to local vibration training. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017; 117 (10): 1939–1964.
2. Pyatin V.F., Shirolapov I.V. Fizicheskaya nagruzka uskorenaniem – rasshirenie reabilitatsionnykh vozmozhnostey vosstanovitel'noy meditsiny [Physical loading by acceleration – expansion of rehabilitation possibilities in regenerative medicine]. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2009; 1: 25–29 (in Russian).
3. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8 (8): 457–465.
4. Pyatin V.F., Shirolapov I.V., Nikitin O.L. Reabilitatsionnye vozmozhnosti vibratsionnoy fizicheskoy nagruzki v gerontologii [Vibration physical exercises as a way of rehabilitation in gerontology]. *Uspehi gerontologii.* 2009; 22 (2): 337–342 (in Russian).
5. Franceschi C., Salvioli S., Garagnani P., de Eguileor M., Monti D., Capri M. Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. *Front. Immunol.* 2017; 8: 982.
6. Aspinall R., Lang P.O. Interventions to restore appropriate immune function in the elderly. *Immun. Ageing.* 2018; 15: 5.
7. Sashenkov S.L., ZHurilo O.V., Mel'nikov I.YU., Kolupaev V.A., Komarova I.A. Osobennosti parametrov immunnogo sistema v zavisimosti ot vida sporta [Parameters of the immune system depending on the sport]. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2017; 11 (2): 221–223 (in Russian).
8. Shirolapov I.V., Zhestkov A.V., Nikitin O.L., Limareva L.V., Zubova I.A., Pyatin V.F. Immunologicheskie pokazateli perifericheskoy krovi zhenshchin pozhilogo vozrasta pri ravnouskorennom treninge: rezul'taty 12-nedel'nogo issledovaniya [Immunological parameters of peripheral blood in elderly women with equally accelerated training: 12-week study]. *Meditinskaya immunologiya.* 2010; 12 (4–5): 413–416 (in Russian).
9. Pyatin V.F., Zhestkov A.V., Shirolapov I.V., Nikitin O.L., Limareva L.V., Zubova I.A. Adaptatsionnye vozmozhnosti sistema immuniteta zhenshchin pozhilogo vozrasta v usloviyakh ravnouskorennoy tre-

- ninga: rezul'taty 24-nedel'nogo issledovaniya [Adaptability of immune system in elderly women under equally accelerated training: 24-week study]. *Allergologiya i immunologiya*. 2010; 11 (1): 42–47 (in Russian).
10. Edwards J.H., Reilly G.C. Vibration stimuli and the differentiation of musculoskeletal progenitor cells: Review of results in vitro and in vivo. *World. J. Stem. Cells*. 2015; 7 (3): 568–582.
  11. Park S.Y., Son W.M., Kwon O.S. Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. *J. Exerc. Rehabil.* 2015; 11 (6): 289–295.
  12. Pyatin V.F., Khamzina G.R., Ust'yantseva O.Y., Chempalova L.S., Baisheva G.M., Veretel'nik E.N. Osobennosti gemodinamicheskogo otveta v usloviyakh propriotseptivnoy stimulyatsii u lyudey starsheshego vozrasta: sravnitel'noe issledovanie [Hemodynamic response under proprioceptive stimulation in elderly people: Comparative study]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23425> (accessed: 25.10.2015) (in Russian).
  13. Shirolapov I.V., Pyatin V.F., Zhestkov A.V., Sergeeva M.S., Korovina E.S. Urovni provospalitel'nykh tsitokinov TNF $\alpha$  i IL-8 v usloviyakh dolgovremennoy propriotseptivnoy stimulyatsii [Levels of proinflammatory cytokines TNF $\alpha$  and IL-8 under long-term proprioceptive stimulation]. *Meditinskaya immunologiya*. 2015; 17 (3s): 303–304 (in Russian).
  14. Costantino C., Gimigliano R., Olvirri S., Gimigliano F. Whole body vibration in sport: a critical review. *J. Sports. Med. Phys. Fitness*. 2014; 54 (6): 757–764.
  15. Pyatin V.F., Kolsanov A.V., Shirolapov I.V. Recent Medical Techniques for Peripheral Nerve Repair: Clinico-Physiological Advantages of Artificial Nerve Guidance Conduits. *Adv. Gerontology*. 2017; 7 (2): 148–154.
  16. Gleeson M., Williams C. Intense exercise training and immune function. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013; 76: 39–50.
  17. Liu D., Wang R., Grant A.R., Zhang J., Gordon P.M., Wei Y., Chen P. Immune adaptation to chronic intense exercise training: new microarray evidence. *BMC Genomics*. 2017; 18 (1): 29.
  18. Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P., Simpson R.J. Recovery of the immune system after exercise. *J. Appl. Physiol.* 2017; 122 (5): 1077–1087.

# ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.821

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14053

## АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА У СТУДЕНТОВ С ВЫСОКИМИ И НИЗКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

М.В. Яценко<sup>1</sup>, Л.К. Каменек<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул, Россия;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

e-mail: e.yatsenko@mail.ru

*Цель работы – анализ функционального состояния мозга у студентов с высокими и низкими показателями умственной работоспособности.*

*Материалы и методы.* В исследовании добровольно приняло участие 183 студента – девушки в возрасте 19–22 лет. В начале исследования проводилась запись ЭЭГ с помощью прибора «Энцефалан 131-03», затем студентами выполнялась корректурная проба.

*Результаты.* В ходе проведения исследования были выделены группы испытуемых с высокими и низкими показателями умственной работоспособности, в которых был проведен факторный анализ. У испытуемых, показавших высокий объем умственной работы, исходное состояние нервной системы характеризовалось зависимостью уровня активности коры головного мозга от восходящих влияний на кору таламуса и гиппокампа, сбалансированностью процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга; у испытуемых, показавших высокую скорость умственной работы, – связью уровня активности коры головного мозга с согласованными влияниями на кору головного мозга как со стороны гиппокампа, так и со стороны таламуса, сбалансированностью процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга. Высокая точность работы обеспечивалась оптимальным уровнем таламокортикальных влияний, которые более значимы, чем механизмы гиппокампа.

*Выводы.* Сравнительный анализ результатов факторного анализа позволил сделать заключение о том, что низкие и высокие значения умственной работоспособности обусловлены разными функциональными состояниями. Качественные и количественные показатели умственной работоспособности обеспечиваются разными нейрофизиологическими механизмами, основанными на корково-подкорковом взаимодействии и выраженности процессов возбуждения и торможения.

**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, умственная работоспособность, студенты, факторный анализ.

**Введение.** Исследования, посвященные изучению механизмов обеспечения умственной деятельности человека, в настоящее время приобретают все большую актуальность. Это обусловлено смещением акцента трудовой деятельности человека в сторону преобладания умственного труда. Особую актуальность данные исследования приобретают в аспекте изучения умственной работоспособности в группе студентов, так как в этот пе-

риод молодые люди сталкиваются с большой информационной нагрузкой.

Во время умственной нагрузки формируется функциональное состояние, которое обеспечивает оптимальный уровень работоспособности. Функциональное состояние определяют как фоновую активность нервных центров, при которой и реализуется та или иная деятельность человека. При этом уровень активности нервных центров, коры го-

ловного мозга и системная деятельность мозга находят отражение в характеристиках биоэлектрической активности [1–4].

Имеются данные о взаимосвязи показателей умственной работоспособности, свойств нервной системы и с частоты альфаритма в исходном состоянии [5–9]. Кроме этого, обнаружены различия в пространственно-временной организации биоэлектрической активности мозга у лиц, различающихся результативностью выполнения задач [5, 9, 11–15]. Но несмотря на множество работ по данной тематике, имеют место противоречивые сведения об ЭЭГ-коррелятах умственной работоспособности.

Актуальность и недостаточная теоретическая и экспериментальная проработка проблемы обеспечения эффективной умственной работоспособности послужили предпосылкой для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования.** Анализ функционального состояния мозга у студентов с высокими и низкими показателями умственной работоспособности.

**Материалы и методы.** В исследовании добровольно приняло участие 183 студента: девушки в возрасте 19–22 лет. В начале исследования проводилась запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ), затем студентами выполнялась корректурная проба.

Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью прибора «Энцефалан 131-03» («Медиком», Россия) от 21 отведения, монополярно, по международной системе 10-20, в положении сидя, в состоянии спокойного бодрствования при открытых и закрытых глазах. Референтные электроды крепились к мочкам ушей.

Для дифференциации артефактов ЭЭГ одновременно проводилась регистрация вертикальной и горизонтальной электроокулограмм, электрокардиограммы и электромиограммы. Регистрировались четыре основных диапазона составляющих ЭЭГ: дельта 0,3–4 Гц, тета 4–8 Гц, альфа 8–13 Гц, бета 13–30 Гц. Длительность анализируемых участков ЭЭГ составляла 15–20 с. С использованием программного обеспечения прибора по всем каналам в диапазоне от 0,3 до 30 Гц определялись следующие характеристики ритмов электроэнцефалограммы:

- абсолютные значения амплитуд (АЗА) по выбранным частотным диапазонам (мкВ);
- абсолютные значения мощностей (АЗМ) – площадь под соответствующим участком спектрограммы по выбранным частотным диапазонам (мкВ<sup>2</sup>/Гц);
- значения доминирующих частот (ЗДЧ) по выбранным частотным диапазонам – частоты, соответствующие максимуму на участке спектрограммы (Гц);
- индексы альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмов, отражающие выраженность данных частотных компонентов в ЭЭГ.

Проводилась оценка умственной работоспособности с помощью буквенных таблиц Бурдона–Анфимова [16]. Рассчитывались следующие показатели:

- объем обработанной информации (V – количество просмотренных букв);
- скорость обработки информации (S – количество просмотренных букв за одну минуту);
- точность (ПТ = количество зачеркнутых букв / (количество зачеркнутых букв + количество ошибок)).

Продолжительность корректурной пробы составляла 2 мин, при этом показатель объема определялся за всё время проведения пробы, а показатель скорости – только за вторую минуту, чтобы исключить влияние на результат эффекта вработывания.

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью пакета программ SPSS v.13.

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведения исследования испытуемые продемонстрировали разный уровень количественных и качественных характеристик умственной работоспособности. В итоге были выделены группы испытуемых с высокими и низкими показателями умственной работоспособности, в которых был проведен факторный анализ с целью сравнения исходного функционального состояния нервной системы, обеспечивающего разную эффективность умственной деятельности.

Факторный анализ ЭЭГ-характеристик группы лиц с низким объемом работоспособности выявил четыре фактора, описывающих суммарно 70,3 % дисперсии выборки, а в

группе с высоким объемом умственной работы – три фактора, описывающих суммарно 80,2 % дисперсии выборки (табл. 1).

В первый фактор в группах как с высокими, так и с низкими показателями объема умственной работы вошли такие ЭЭГ-показатели, как индекс альфа, амплитуда, мощность, индекс бета-ритма, что можно интерпретировать как исходный уровень активации коры. По-видимому, высокий уровень активации является маркером снижения объема переработанной информации при выполнении теста на умственную работоспособность. Кроме того, в группе с высокими показателями объема и скорости в этот фактор с положительными факторными весами вошли такие показатели, как амплитуда, мощность, индекс тета-ритма.

Из литературы известно, что бета-ритм отражает уровень активации коры, а водитель

тета-ритма находится в гиппокампе [14, 17–19]. По-видимому, взаимосвязь активности пейсмекеров этих ритмов в исходном состоянии является условием успешной умственной работоспособности. Низкочастотные колебания тета-диапазона обеспечивают функциональную связь гиппокампа, префронтальной коры и полосатого тела во время воспоминания [20]. Таким образом, уровень исходной активности коры головного мозга и восходящих влияний на кору гиппокампа является значимым для успешной умственной деятельности.

Во второй фактор в группах как с высокими, так и с низкими показателями объема умственной работы вошли такие ЭЭГ-показатели, как амплитуда, мощность и индекс дельта-ритма. Этот фактор можно интерпретировать как исходный уровень торможения в коре головного мозга.

Таблица 1

**Результаты факторного анализа ЭЭГ-характеристик у лиц с низким и высоким объемом умственной работы по результатам теста Анфимова**

| Низкий объем (V), суммарная дисперсия 70,3 %                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Фактор 1                                                                                                                                                                       | Фактор 2                                                                                                                                                                                              | Фактор 3                                                             | Фактор 4                                                               |
| <u>Альфа:</u><br>Индекс = 0,79<br><u>Бета:</u><br>Амплитуда = 0,86<br>Мощность = 0,91<br>Индекс = 0,69                                                                         | <u>Дельта:</u><br>Амплитуда = 0,84<br>Мощность = 0,80<br>Индекс = 0,63<br>Частота = -0,66                                                                                                             | <u>Тета:</u><br>Амплитуда = 0,84<br>Мощность = 0,93<br>Индекс = 0,63 | <u>Альфа:</u><br>Амплитуда = 0,61<br>Мощность = 0,63<br>Частота = 0,77 |
| Дисперсия 27,9 %                                                                                                                                                               | Дисперсия 19,2 %                                                                                                                                                                                      | Дисперсия 12,7 %                                                     | Дисперсия 10,5 %                                                       |
| Высокий объем (V), суммарная дисперсия 80,2 %                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |                                                                        |
| <u>Альфа:</u><br>Индекс = 0,69<br><u>Бета:</u><br>Амплитуда = 0,81<br>Мощность = 0,76<br>Индекс = 0,73<br><u>Тета:</u><br>Амплитуда = 0,83<br>Мощность = 0,89<br>Индекс = 0,85 | <u>Альфа:</u><br>Амплитуда = -0,74<br>Мощность = -0,74<br><u>Бета:</u><br>Частота = 0,69<br><u>Дельта:</u><br>Амплитуда = 0,79<br>Мощность = 0,81<br>Индекс = 0,80<br><u>Тета:</u><br>Частота = -0,65 | <u>Альфа:</u><br>Частота = 0,80<br><u>Дельта:</u><br>Частота = 0,73  |                                                                        |
| Дисперсия 39,2 %                                                                                                                                                               | Дисперсия 20,3 %                                                                                                                                                                                      | Дисперсия 11,6 %                                                     |                                                                        |

В группе с высокими показателями объема работы в этот фактор с положительным факторным весом вошла частота бета-ритма. По-видимому, исходный уровень сбалансиро-

ванности процессов возбуждения и торможения в коре головного мозга является значимым для обеспечения эффективной умственной работоспособности.



В третий фактор в группе с высокими показателями объема работы по сравнению с группой с низкими значениями этого показателя умственной работоспособности с положительным факторным весом вошла частота альфа- и дельта-ритмов. Согласно литературным данным, альфа-ритм имеет таламокортикальное происхождение [4, 9, 17, 18, 21]. При этом в каждой области коры он контролируется определенным ядром таламуса [22, 23]. Дельта-волны доминируют в состоянии сна, т.е. когда в коре мозга доминируют процессы торможения. Появление на электроэнцефалограмме дельта-ритма означает снижение коркового тонуса [1, 24]. Вероятно, снижение коркового тонуса до оптимальной величины является условием эффективной работоспособности.

В группе с низкими показателями объема работы по сравнению с группой с высокими значениями этого показателя с положительным факторным весом вошли амплитуда, мощность и индекс тета-ритма.

Тета-ритм тесно связан с эмоциональным и умственным напряжением [25–27]. Также

тета-ритм связывают с кратковременной памятью [9]. При выполнении мыслительных заданий может усиливаться и дельта-, и тета-активность [28]. Вероятно, исходный уровень нервно-психического напряжения имеет значение для обеспечения эффективной умственной деятельности.

В четвертый фактор в группе с низкими показателями объема работы с положительным факторным весом вошли показатели амплитуды, мощности, частоты альфа-ритма, который доминирует в состоянии спокойного бодрствования и определяется таламокортикальным взаимодействием. Вероятно, высокий уровень исходных таламокортикальных влияний на кору головного мозга является фактором риска снижения результативности умственной деятельности.

Факторный анализ ЭЭГ-характеристик группы лиц с низкой скоростью работы выявил четыре фактора, описывающих суммарно 70,8 % дисперсии выборки, а в группе испытуемых с высокой скоростью умственной работы – три фактора, описывающих суммарно 83,0 % дисперсии выборки (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты факторного анализа ЭЭГ-характеристик у лиц с низкой и высокой скоростью умственной работы по результатам теста Анфимова**

| Низкая скорость (S), суммарная дисперсия 70,8 %                                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                                                                     |                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Фактор 1                                                                                                                                                                                         | Фактор 2                                                                                                                         | Фактор 3                                                            | Фактор 4                                                               |
| <u>Альфа:</u><br>Индекс = 0,77<br><u>Бета:</u><br>Амплитуда = 0,87<br>Мощность = 0,89<br>Индекс = 0,72                                                                                           | <u>Тета:</u><br>Амплитуда = 0,82<br>Мощность = 0,89<br>Индекс = 0,72                                                             | <u>Альфа:</u><br>Мощность = 0,67<br>Частота = 0,82                  | <u>Дельта:</u><br>Амплитуда = 0,75<br>Мощность = 0,69<br>Индекс = 0,60 |
| Дисперсия 30,1 %                                                                                                                                                                                 | Дисперсия 17,9 %                                                                                                                 | Дисперсия 12,8 %                                                    | Дисперсия 10,1 %                                                       |
| Высокая скорость (S), суммарная дисперсия 83,0 %                                                                                                                                                 |                                                                                                                                  |                                                                     |                                                                        |
| <u>Альфа:</u><br>Индекс = 0,63<br><u>Бета:</u><br>Амплитуда = 0,79<br>Мощность = 0,74<br>Индекс = 0,78<br><u>Тета:</u><br>Амплитуда = 0,87<br>Мощность = 0,93<br>Индекс = 0,85<br>Частота = 0,70 | <u>Альфа:</u><br>Амплитуда = -0,90<br>Мощность = -0,87<br><u>Дельта:</u><br>Амплитуда = 0,89<br>Мощность = 0,91<br>Индекс = 0,82 | <u>Альфа:</u><br>Частота = 0,66<br><u>Дельта:</u><br>Частота = 0,85 |                                                                        |
| Дисперсия 38,9 %                                                                                                                                                                                 | Дисперсия 25,9 %                                                                                                                 | Дисперсия 9,6 %                                                     |                                                                        |

В первый фактор в группах как с высокой, так и с низкой скоростью умственной работы вошли такие ЭЭГ-показатели, как индекс альфа, амплитуда, мощность, индекс бета-ритма, что можно интерпретировать как исходный уровень активации коры.

Кроме того, в группе студентов с высокими показателями скорости работы в этот фактор с положительными весами вошли такие показатели, как амплитуда, мощность, индекс тета-ритма. Этот фактор можно интерпретировать как отражающий исходную связь уровня активности коры головного мозга и восходящих влияний на кору гиппокампа и таламуса.

Во второй фактор в группе с высокими показателями скорости работы по сравнению с группой с низкими значениями этого показателя с положительным факторным весом вошли амплитуда, мощность и индекс дельта-ритма. Этот фактор можно интерпретировать как отражающий исходный уровень торможения или снижения коркового тонуса. В группе с низкими показателями скорости работы в этот фактор с положительными весами вошли такие показатели, как амплитуда, мощность, индекс тета. Этот фактор можно интерпретировать как исходный уровень нервно-психического напряжения.

В третий фактор в группе с высокими показателями скорости работы по сравнению с группой с низкими значениями этой особенности умственной работоспособности с положительными факторными весами вошли показатели частоты альфа- и дельта-ритмов. Как было отмечено выше, альфа-ритм имеет таламокортикальное происхождение. Известно также, что в электроэнцефалограмме человека можно выделить два типа дельта-ритма: генерируемый корой и генерируемый таламусом. Удаление таламуса, а также разделение коры и таламуса приводят к увеличению генерации дельта-ритма корой. Вероятно, дельта-ритм, генерируемый за счет внутрикоровых механизмов, связан с медленными процессами в пределах коры [29]. Этот фактор можно интерпретировать как отражающий сбалансированность таламокортикальных влияний.

Корректирующая проба, которую использовали в данном исследовании, ориентирована прежде всего на оценку произвольного вни-

мания человека. За селективное внимание отвечает таламокортикальная система, что подтверждают результаты факторного анализа. Неспецифические ядра таламуса отвечают как за активирующие, так и за тормозные влияния на кору головного мозга.

В группе с низкими показателями скорости работы в этот фактор с положительными весами вошли такие показатели, как мощность и частота альфа, что, по-видимому, отражает исходный уровень таламокортикальных влияний на активность головного мозга.

В четвертый фактор в группе с низкими показателями скорости работы в этот фактор с положительными весами вошли такие показатели, как амплитуда, мощность и индекс дельта-волн. Этот фактор можно интерпретировать как исходный уровень тормозных влияний на кору головного мозга. Данный фактор имеет сходство со вторым в группе с высокими показателями скорости работы.

Факторный анализ ЭЭГ-характеристик групп лиц с низким и высоким показателями точности выявил в обеих группах по 4 фактора (табл. 3).

В первом, втором и третьем факторах не было выявлено схожих показателей в сравниваемых группах.

В первый фактор в группе с высокой точностью работы с положительными весами вошли индекс альфа-ритма, амплитуда, мощность и индекс бета-ритма. Этот фактор свидетельствует, что чем выше в исходном состоянии уровень активности коры мозга, обусловленный таламокортикальным взаимодействием, тем выше точность работы. В то время как в группе с низкой точностью работы в первый фактор с положительными весами вошли амплитуда, мощность, индекс дельта-ритма и мощность тета-ритма. Это свидетельствует о том, что чем сильнее выражено торможение, тем больше ошибок совершают студенты при умственной деятельности.

Во второй фактор в группе с высокой точностью работы с положительными весами вошли такие показатели, как амплитуда, мощность и индекс тета, а с отрицательным весом – частота бета. А в группе с низкой точностью работы – амплитуда, мощность и индекс бета-ритма.

Таблица 3

**Результаты факторного анализа ЭЭГ-характеристик у лиц  
с низким и высоким показателями точности по результатам теста Анфимова**

| Фактор 1                                                                                                                      | Фактор 2                                                                                                | Фактор 3                                                                                  | Фактор 4                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Низкий показатель точности, суммарная дисперсия 80,7 %</b>                                                                 |                                                                                                         |                                                                                           |                                                                        |
| <u>Дельта:</u><br>Амплитуда = 0,75<br>Мощность = 0,81<br>Индекс = 0,69<br><u>Тета:</u><br>Амплитуда = 0,90<br>Мощность = 0,88 | <u>Бета:</u><br>Амплитуда = 0,89<br>Мощность = 0,83<br>Индекс = 0,82                                    | <u>Альфа:</u><br>Мощность = 0,74                                                          | <u>Альфа:</u><br>Частота = 0,88                                        |
| Дисперсия 43,0 %                                                                                                              | Дисперсия 20,2 %                                                                                        | Дисперсия 10,5 %                                                                          | Дисперсия 7,0 %                                                        |
| <b>Высокий показатель точности, суммарная дисперсия 72,6 %</b>                                                                |                                                                                                         |                                                                                           |                                                                        |
| <u>Альфа:</u><br>Индекс = 0,79<br><u>Бета:</u><br>Амплитуда = 0,82<br>Мощность = 0,88<br>Индекс = 0,67                        | <u>Бета:</u><br>Частота = -0,60<br><u>Тета:</u><br>Амплитуда = 0,82<br>Мощность = 0,89<br>Индекс = 0,75 | <u>Дельта:</u><br>Амплитуда = 0,86<br>Мощность = 0,80<br>Индекс = 0,69<br>Частота = -0,76 | <u>Альфа:</u><br>Амплитуда = 0,64<br>Мощность = 0,73<br>Частота = 0,61 |
| Дисперсия 30,9 %                                                                                                              | Дисперсия 20,8 %                                                                                        | Дисперсия 11,8 %                                                                          | Дисперсия 9,1 %                                                        |

Известно, что ритмы тета-диапазона обеспечивают функциональную связь гиппокампа, префронтальной коры и полосатого тела во время воспоминания [20]. У человека выраженность тета-ритма в электроэнцефалограмме зависит от возраста, фона основной активности, а также степени умственного напряжения [10].

Выраженность бета-ритма возрастает при предъявлении нового неожиданного стимула, в ситуации внимания, при умственном напряжении, эмоциональном возбуждении [30]. По-видимому, выраженность бета-ритма выше некоторой оптимальной величины, что свидетельствует о повышенном уровне активации коры, является фактором риска снижения точности работы. При этом ведущими являются пейсмейкеры гиппокампа.

В третий фактор в группе с высокой точностью работы с положительными весами вошли амплитуда, мощность и индекс дельта-ритма, с отрицательным весом – частота этого ритма, что указывает на значимость процессов торможения в обеспечении высокой точности умственной работы. В группе с низкой точностью работы в третий фактор

с положительным весом вошла мощность альфа-ритма, т.е. уход таламокортикальных взаимодействий на третий план отрицательно отражается на точности работы.

В четвертый фактор как в группе с высокой, так и в группе с низкой точностью работы с положительным весом вошла частота альфа-ритма. В то же время в группе с высокой точностью в этот фактор вошли амплитуда и мощность альфа-ритма.

Таким образом, высокая точность работы обеспечивается оптимальным уровнем таламокортикальных влияний, которые более значимы, чем механизмы гиппокампа.

**Заключение.** Сравнительный анализ результатов факторного анализа позволил сделать заключение о том, что низкие и высокие значения умственной работоспособности обусловлены разными функциональными состояниями. Качественные и количественные показатели умственной работоспособности обеспечиваются разными нейрофизиологическими механизмами, основанными на корково-подкорковом взаимодействии и выраженности процессов возбуждения и торможения.

**Литература**

1. Данилова Н.Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний. М.: Изд-во МГУ; 1992. 192.
2. Котляр Б.И. Пластичность нервной системы. М.: Изд. МГУ; 1986. 240.
3. Хасанова Л.Б. Индивидуально-типологические особенности синдрома дефицита внимания с гиперактивностью: психофизиологические предикторы: автореф. дис. ... канд. психол. наук. Уфа; 2004. 23.
4. Sherman S.M. Exploring the thalamus and its role in cortical function. Cambridge, MA: MIT Press; 2005. 497.
5. Коробейникова И.И. Связь результативности интеллектуальной тестовой деятельности человека с различными спектральными характеристиками альфа-ритма фоновой ЭЭГ. Тюменский медицинский журнал. 2014; 3 (16): 50–53.
6. Поликанова И.С., Сергеев А.В. Влияние длительной когнитивной нагрузки на параметры ЭЭГ. Национальный психологический журнал. 2014; 1: 86–94.
7. Hanslmayr S., Staudigl T. How brain oscillations form memories – a processing based perspective on oscillatory subsequent memory effects. Neuroimage. 2014; 85: 648–655.
8. Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. Int. J. Psychophysiol. 1996; 24: 61–100.
9. Klimesch W., Schack B., Sauseng P. The functional significance of theta and upper alpha oscillations. Exp. Psychol. 2005; 2 (52): 99–108.
10. Козлова И.Ю. Электроэнцефалографические корреляты успешности когнитивной деятельности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2010. 23.
11. Литвинова Н.А. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей студентов в адаптации к умственной и мышечной деятельности. Кемерово: Изд-во КемГУ; 2012. 168.
12. Bosel R. Slow alpha in the EEG power spectrum as an indicator for conceptual arousal. Z. Exp. Angew. Psychol. 1992; 39: 372–395.
13. Razoumnikova O.M. Functional organization of different brain areas during convergent and divergent thinking: an EEG investigation. Cognitive Brain Research. 2000; 10: 11–18.
14. Wankowski C.E. Hippocampal slow waves distribution and phase relationships in the course of approach learning. Arch. Neurob. Psychiat. 1973; 3: 74–90.
15. Yordanova J., Kolev V. Event-related alpha oscillations are functionally associated with P300 during information processing. NeuroReport. 1998; 14: 3159–3164.
16. Столяренко Л.Д. Основы психологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 1996. 736.
17. Князев Г.Г. Осцилляции мозга и поведение человека: эволюционный подход. Методологические проблемы современной психологии: иллюзии и реальность: материалы Сибирского психологического форума. 16–18 сентября 2004. Томск; 2004: 570–576.
18. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. Brain Res. Rev. 2007; 53: 63–88.
19. Moretti D.V., Miniussi C., Frisoni G.B., Geroldi C., Zanetti O., Binetti G., Rossini P.M. Hippocampal atrophy and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment. Clin. Neurophysiol. 2007; 118: 2716–2729.
20. Herweg N.A., Aritz T., Leicht G. Theta-alpha oscillations bind the hippocampus, prefrontal cortex, and striatum during recollection: evidence from simultaneous EEG-fMRI. J. Neurosci. 2016; 36: 3579–3587.
21. Николаев А.Р., Иваницкий Г.А., Иваницкий А.М. Воспроизводящиеся паттерны альфа-ритма ЭЭГ при решении психологических задач. Физиология человека. 1998; 3 (24): 5–12.
22. Hughes S.W., Crunellia V. Just as they're going through: The complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic alpha and theta rhythms. Int. J. Psychophysiol. 2007; 64: 3–17.
23. Schreckenberger M., Lange-Asschenfeld C., Lochmann M. The thalamus as the generator and modulator of EEG alpha rhythm: a combined PET/EEG study with lorazepam challenge in humans. NeuroImage. 2004; 22: 637–644.
24. Хомская Е.Д. Нейропсихология. 4-е изд. СПб.: Питер; 2005. 496.

25. Андрианов В.В., Василюк Н.А., Бирюкова Е.В., Казакова В.В. Физиологические показатели студентов при выполнении учебных тестовых задач. Сеченовский вестник. 2013; 4 (14): 25–30.
26. Слободский-Плюснин Я.Ю. ЭЭГ-корреляты эксплицитной и имплицитной обработки информации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Новосибирск; 2011. 21.
27. Aftanas L.I., Reva N.V., Varlamov A.A., Pavlov S.V., Makhnev V.P. Analysis of evoked EEG synchronization and desynchronization in conditions of emotional activation in humans: temporal and topographic characteristics. Neurosci. Behav. Physiol. 2004; 8 (34): 859–867.
28. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. Trends in cognitive sciences. 2012; 12 (16): 606–617.
29. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия. Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; 2010. 512.
30. Jensen O., Goel P., Kopell N., Pohja M., Hari R., Ermentrout B. On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: Sources and modeling. NeuroImage. 2005; 26: 347–355.

## ANALYSIS OF BRAIN FUNCTIONAL STATUS IN STUDENTS WITH HIGH AND LOW RATES OF MENTAL ACTIVITY

M.V. Yatsenko<sup>1</sup>, L.K. Kamenek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altai State University, Barnaul, Russia;

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

e-mail: e.yatsenko@mail.ru

*The purpose of this paper is to analyze the brain functional status in students with high and low rates of mental activity.*

*Materials and Methods. The study enrolled 183 volunteers, namely young women aged 19–22. At the baseline, the EEG was recorded using the Electroencephalograph-analyzer EEGA-21/26 "Encephalan-131-03"; then the students underwent a proof-reading test.*

*Results. During the study, we identified groups of subjects with high and low rates of mental activity on the basis of factor analysis. In subjects who demonstrated a vast amount of mental activity, the initial state of the nervous system was characterized by the dependence of the cerebral cortex activity level on the ascending pathways on the thalamus and hippocampus cortex and the balance between excitation and inhibition in the cerebral cortex. In subjects with a high rate of mental activity the initial state of the nervous system was characterized by the link between the cerebral cortex activity level and the coordinated influence of the hippocampus and the thalamus on the cerebral cortex and by the balance excitation and inhibition in the cerebral cortex. High accuracy was achieved by the optimal level of thalamocortical influence, which was more significant than the hippocampus one.*

*Conclusion. Comparative analysis of the factor analysis results proved that low and high rates of mental activity are preconditioned by different functional status. Qualitative and quantitative indicators of mental activity are provided by various neurophysiological mechanisms based on cortical-subcortical interaction and the excitation and inhibition processes.*

**Keywords:** electroencephalogram, mental activity, students, factor analysis.

## References

1. Danilova N.N. *Psikhofiziologicheskaya diagnostika funktsional'nykh sostoyaniy* [Psychophysiological diagnostics of functional states]. Moscow: Izd-vo MGU; 1992. 192 (in Russian).
2. Kotlyar B.I. *Plastichnost' nervnoy sistemy* [Plasticity of the nervous system]. Moscow: Izd. Moscow State University; 1986. 240 (in Russian).
3. Hasanova L.B. *Individual'no-tipologicheskie osobennosti sindroma defitsita vnimaniya s giperaktivnostyu psikhofiziologicheskie prediktory* [Individual and typological characteristics of attention deficit disorder with hyperactivity: psychophysiological predictors]: avtoref. dis. kand. psikhol. nauk. Ufa; 2004. 23 (in Russian).

4. Sherman S.M. *Exploring the thalamus and its role in cortical function*. Cambridge, MA: MIT Press; 2005. 497.
5. Korobeinikova I.I. Svyaz' rezul'tativnosti intellektual'noy testovoy deyatel'nosti cheloveka s razlichnymi spektral'nymi kharakteristikami al'fa-ritma fonovoy EEG [Relationship of the effectiveness of intellectual test activity in persons with different spectral characteristics of the EEG alpha-rhythm]. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 3 (16): 50–53 (in Russian).
6. Polikanova I.S., Sergeev A.V. Vliyanie dlitel'noy kognitivnoy nagruzki na parametry EEG [Effect of a long-term cognitive activity on EEG parameters]. *Natsional'nyy psikhologicheskiy zhurnal*. 2014; 1: 86–94 (in Russian).
7. Hanslmayr S., Staudigl T. How brain oscillations form memories – a processing based perspective on oscillatory subsequent memory effects. *Neuroimage*. 2014; 85: 648–655.
8. Klimesch W. Memory processes, brain oscillations and EEG synchronization. *Int. J. Psychophysiol.* 1996; 24: 61–100.
9. Klimesch W., Schack B., Sauseng P. The functional significance of theta and upper alpha oscillations. *Exp. Psychol.* 2005; 2 (52): 99–108.
10. Kozlova I.Yu. *Elektroentsefalograficheskie korrelyaty uspekhov kognitivnoy deyatel'nosti* [Electroencephalographic correlates of the cognitive activity success]: avtoref. dis. kand. med. nauk. St. Petersburg; 2010. 23 (in Russian).
11. Litvinova N.A. *Rol' individual'nykh psikhofiziologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k umstvennoy i myshechnoy deyatel'nosti* [The role of students' individual psychophysiological characteristics while adapting to mental and muscular activity]. Kemerovo: Izd-vo KemGU; 2012. 168 (in Russian).
12. Bosel R. Slow alpha in the EEG power spectrum as an indicator for conceptual arousal. *Z. Exp. Angew. Psychol.* 1992; 39: 372–395.
13. Razoumnikova O.M. Functional organization of different brain areas during convergent and divergent thinking: an EEG investigation. *Cognitive Brain Research*. 2000; 10: 11–18.
14. Wankowski C.E. Hippocampal slow waves distribution and phase relationships in the course of approach learning. *Arch. Neurob. Psychiat.* 1973; 3: 74–90.
15. Yordanova J., Kolev V. Event-related alpha oscillations are functionally associated with P300 during information processing. *NeuroReport*. 1998; 14: 3159–3164.
16. Stolyarenko L.D. *Osnovy psikhologii* [Fundamentals of Psychology]. Rostov-on-Don: Phoenix; 1996. 736 (in Russian).
17. Knyazev G.G. Otsillyatsii mozga i povedenie cheloveka evolyutsionnyy podkhod [Brain oscillations and human behavior: evolutionary approach]. *Metodologicheskie problemy sovremennoy psikhologii: illyuzii i real'nost': materialy sibirskogo psikhologicheskogo foruma* [Methodological problems of modern psychology: illusions and reality: Proceedings of the Siberian Psychological Forum]. September 16–18, 2004. Tomsk; 2004: 570–576 (in Russian).
18. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007; 53: 63–88.
19. Moretti D.V., Miniussi C., Frisoni G.B., Geroldi C., Zanetti O., Binetti G., Rossini P.M. Hippocampal atrophy and EEG markers in subjects with mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.* 2007; 12 (118): 2716–2729.
20. Herweg N.A., Apitz T., Leicht G. Theta-alpha oscillations bind the hippocampus, prefrontal cortex, and striatum during recollection: evidence from simultaneous EEG-fMRI. *J. Neurosci.* 2016; 12 (36): 3579–3587.
21. Nikolaev A.R., Ivanitsky G.A., Ivanitsky A.M. Vosproizvodyaschiesya patterny al'fa-ritma EEG pri reshenii psikhologicheskikh zadach [Reproducing patterns of EEG alpha-rhythm in psychological problem solving]. *Fiziologiya cheloveka*. 1998; 3 (24): 5–12 (in Russian).
22. Hughes S.W., Crunellia V. Just aphase they're going through: The complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic alpha and teta rhythms. *Int. J. Psychophysiol.* 2007; 1 (64): 3–17.
23. Schreckenberger M., Lange-Asschenfeld C., Lochmann M. The thalamus as the generator and modulator of EEG alpha rhythm: a combined PET/EEG study with lorazepam challenge in humans. *Neuroimage*. 2004; 22: 637–644.
24. Khomskaya E.D. *Neyropsikhologiya* [Neuropsychology]. 4<sup>th</sup> edition. St. Petersburg: Peter; 2005. 496 (in Russian).

25. Andrianov V.V., Vasilyuk N.A., Biryukova E.V., Kazakova V.V. Fiziologicheskie pokazateli studentov pri vypolnenii uchebnykh testovykh zadach [Students' physiological indices while performing training tests]. *Sechenovskiy vestnik*. 2013; 4 (14): 25–30 (in Russian).
26. Slobodsky-Plyusnin Y.Yu. *EEG-korrelyaty eksplitsitarnoy i implitsitarnoy obrabotki informatsii* [EEG correlates of explicit and implicit information processing]: avtoref. dis. kand. biol. nauk. Novosibirsk; 2011. 21 (in Russian).
27. Aftanas L.I., Reva N.V., Varlamov A.A., Pavlov S.V., Makhnev V.P. Analysis of evoked EEG synchronization and desynchronization in conditions of emotional activation in humans: temporal and topographic characteristics. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004; 8 (34): 859–867.
28. Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in cognitive sciences*. 2012; 12 (16): 606–617.
29. Kropotov Yu.D. *Kolichestvennaya EEG vyzvannye potentsialy mozga cheloveka i neyroterapiya* [Quantitative EEG, human brain evoked potentials and neurotherapy]. Donetsk: Izdatel' Zaslavsky A.Yu.; 2010. 512 (in Russian).
30. Jensen O., Goel P., Kopell N., Pohja M., Hari R., Ermentrout B. On the human sensorimotor-cortex beta rhythm: Sources and modeling. *NeuroImage*. 2005; 26: 347–355.

УДК 613.74.379.8

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14054

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА ЖЕНЩИН ПОД ВЛИЯНИЕМ ФИТНЕС-УПРАЖНЕНИЙ

О.И. Федорова, А.И. Плешивцев, С.В. Дронов

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», г. Барнаул, Россия

e-mail: oifedorova50@mail.ru

*Большинство женщин среднего возраста, намеревающихся заняться фитнесом, имеют целью снижение избыточного веса и коррекцию недостатков телосложения. Контингент посетителей фитнес-клубов очень разнообразен: девушки и женщины различаются по возрасту, соматотипу, аэробной способности, содержанию жирового компонента и его распределению в теле.*

*Целью настоящего исследования явилось выявление индивидуальных факторов, влияющих на эффективность занятий фитнесом.*

*Материалы и методы.* Обследован 61 чел. женского пола в возрасте 21–35 лет. В исходном состоянии и после нескольких месяцев занятий по схеме Калашникова определяли длину и массу тела, обхват предплечья, плеча, талии, бедра, голени, таза, с помощью калипера измерялась толщина складок на предплечье, передней и задней поверхности плеча, над лопаткой, на животе, середине бедра и голени спереди. При статистической обработке определялись средние значения в сравниваемых выборках, использовался дисперсионный анализ (ANOVA).

*Результаты.* Ключевым фактором, влияющим на увеличение обхватных размеров тела и снижение жировой массы в результате фитнес-тренировок девушек, является исходный уровень этих показателей. Возраст не влияет на изменение обхватных размеров и толщины жировых складок. Занятия в осенний и зимний периоды не эффективны: уменьшение жировых складок происходит весной и летом, что наиболее выражено в области живота и бедер.

*Выводы.* Приоритетным фактором, определяющим мотивацию женщин к занятиям фитнесом, является снижение веса тела и коррекция недостатков фигуры. Результативность занятий зависит от исходного антропо-физиологического состояния. В результате фитнес-упражнений происходит диспропорциональное изменение обхватов тела и снижение объема жировых складок в разных областях тела. Существенные эффекты занятий тренировок проявляются в весенне-летний период. Рекомендуется индивидуально информировать участников фитнеса о предполагаемых физических затратах и перспективах успеха в зависимости от перечисленных условий.

**Ключевые слова:** фитнес, обхваты частей тела, калиперометрия, возраст, сезон года, длительность занятий, исходный уровень антропометрических показателей.

**Введение.** Известно, что снижение двигательной активности в сочетании с нарушением режима питания и неправильным образом жизни приводит к появлению избыточной массы тела за счет отложения жира в тканях [1, 2] и снижает продолжительность жизни [3, 4]. Оптимальным типом тренинга признан фитнес – комплекс упражнений, включающий занятия с тяжестями и аэробику [5]. Занятия фитнесом приобрели широкое распространение в России. Оздоровительный эффект фитнеса связан с повышенной физической активностью, усилением функций опорно-двигательного аппарата, активизацией обмена веществ. Кроме улучшения физического здоровья, человек, занимаясь фитнесом,

приобретает положительные эмоции, хорошее настроение, бодрость, жизнерадостность, чувствует прилив сил [6].

Большинство женщин среднего возраста, намеревающихся заняться фитнесом, имеют целью снижение избыточного веса и коррекцию недостатков телосложения, изменение внешнего облика. Контингент посетителей фитнес-клубов очень разнообразен: девушки и женщины различаются по возрасту, аэробной способности, содержанию жирового компонента и его распределению в теле, уровню мотивации и волевых качеств. Все эти факторы влияют на результативность занятий [7]. Большое значение имеет соматотип участников [8]. Однако все они ожидают по-



зитивного эффекта. В связи с этим в целях индивидуального прогнозирования успешности занятий фитнесом необходимо учитывать как можно больше факторов, которые могут повлиять на результативность занятий. Данные литературы на данную тему носят фрагментарный характер, а в большинстве исследований не учитывается сезон года.

**Цель исследования.** Выявление индивидуальных факторов, влияющих на эффективность занятий фитнесом.

**Задачи:**

- 1) определить влияние занятий фитнесом на показатели обхватов частей тела и калиперометрии у женщин;
- 2) оценить влияние возраста, длительности занятий и исходных уровней показателей на эффективность фитнес-тренировок;
- 3) изучить роль сезона года в изменении параметров обхватов частей тела и калиперометрии в результате фитнес-тренировок;
- 4) сопоставить показатели калиперометрии отдельных частей тела у лиц с исходно разными значениями должной массы тела и в результате эффективного занятия фитнесом.

**Материалы и методы.** Обследование проводилось на одной из баз сети фитнес-клубов «Аврора» в г. Барнауле в течение 2016 г.

Реализовывалась схема тренировки, предложенная коллективом авторов под руководством Д.Г. Калашникова [9].

1. Жим штанги лежа – 15 повторений.
2. Разгибание голени в тренажере – 15 повторений.
3. Подтягивания на перекладине – 15 повторений.
4. Сгибание голени в тренажере – 15 повторений.
5. Скручивание на коврике – 15 повторений.
6. Подъем штанги в положении стоя – 15 повторений.

Отдых между нагрузками – 1,5–2,0 мин.

Обследован 61 чел. женского пола в возрастной категории 21–35 лет (зрелый возраст, I период). С помощью ростомера (РМ-1 «Диакос»), напольных весов (Beurer GS 14) и сантиметровой ленты оценивались следующие показатели: длина (см) и масса (кг)

тела, обхват предплечья, плеча, талии, бедра, голени, таза (см), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) [10]. Измерения на конечностях проводились с учетом латерального моторного фенотипа.

С помощью калипера измерялась толщина складок на предплечье, передней и задней поверхности плеча, над лопаткой (диагональная складка под углом 45° в двух сантиметрах от нижнего угла лопатки), на животе, середине бедра и голени спереди (ведущая конечность). Измерения проводились в исходном состоянии и после нескольких месяцев посещения фитнес-клуба [11].

При обработке данных использовались традиционные методы вариационной статистики с подсчетом среднего и его ошибки, а также дисперсионный анализ (ANOVA). Задача дисперсионного анализа состояла в том, чтобы из общей вариативности признака выделить вариативность иного рода: в нашем случае – вариативность признаков (масса и обхватные размеры тела, показатели калиперометрии), обусловленную длительностью занятий, возрастом, исходным значением признака. Выбор тетриля, а не квартиля распределения был продиктован особенностями вариативности признака в выборках. Данные в работе представлены как среднее и его стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). В связи с тем что изменения рассматриваемых характеристик происходили на фоне множества не поддающихся учету влияний (регулярность посещения занятий, соблюдение диеты и т.п.), достойными доверия считались корреляции и различия с уровнем значимости  $p \leq 0,1$ , т.е. теоретически наблюдающиеся не менее чем в 90 % случаев.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе анализа в качестве зависимых переменных рассматривались разницы между исходными и последующими значениями массы тела и обхватных размеров (дельта изменений), в качестве независимых – возраст, длительность занятий, исходное значение. Сравнивали группы случаев разных степеней изменения массы тела и обхватных размеров, соответствующих тетрилям распределения.

В табл. 1 представлены результаты дисперсионного и корреляционного анализа. Значения  $P$  отражают уровень значимости

при оценке влияния исследуемых факторов на изменение обхватных размеров, коэффициенты корреляции отражают направленность связей, одна звездочка – линейные корреляции на уровне значимости 0,05, две звездочки – на уровне значимости 0,01. Из данных табл. 1 следует, что ключевым фактором, влияющим на увеличение обхватных размеров тела в результате фитнес-тренировок, является исходный уровень показателей, что наиболее отчетливо и статистически значимо проявляется в изменении обхвата плеча, талии, бедра и голени и на уровне тенденций – в изменении массы тела, ИМТ и обхвата предплечий. Возраст не влияет на изменение обхватных размеров, а длительность занятий с вероятностью примерно 80–85 % положительно сказывается на увеличении обхватных размеров и снижении массы тела.

Оптимальным было бы возрастание обхватов за счет увеличения мышечной массы, а уменьшение – по причине снижения жирового компонента. Реальное положение дел позволяют прояснить данные калиперометрии (табл. 2).

Данные показывают, что в результате занятий наблюдались разнонаправленные изменения величины жировых складок у разных участников. Повышение массы тела и содержания жира у отдельных испытуемых после занятий может объясняться множеством причин: несоблюдением диеты, нерегулярностью тренировок и т.п.

Среди подлежащих учету факторов был фактор сезонности [12, 13]. Показано, что объем общей физической активности снижается в холодное зимнее время года [14], в этот период повышается масса тела [15].

Доказано сезонное изменение активности бурой жировой ткани. Сезонное снижение температуры среды сопровождается усилением влияния фактора UCP1 в митохондриях, трансформацией белого жира в бурый, что усиливает утилизацию глюкозы и теплопродукцию. При этом сезонное повышение концентрации мРНК UCP1 было значительно менее выражено у людей с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> [16]. Наряду с этим в холодный зимний период в континентальном климате действуют механизмы, обусловлен-

ные эволюционно сложившейся цирканнуальной динамикой метаболизма и препятствующие эффективности фитнес-упражнений, способствующие накоплению белой жировой ткани. В частности, падает уровень освещенности, что сопровождается снижением уровня витамина Д и серотонина, ухудшением настроения, потреблением высококалорийной пищи, снижением уровня физической активности («человеческая спячка») [14, 17]. Наряду с этим происходит накопление белого жира как адаптивная реакция на охлаждение. В результате человек потребляет больше калорий, чем расходует.

Мы оценили степень изменений толщины складок на разных участках тела в осенне-зимний и весенне-летний периоды. Осенью и зимой происходило увеличение жировой массы, несмотря на предшествующие занятия фитнесом, а весной и летом – уменьшение. Статистически значимые различия установлены между сдвигами толщины складок на плече (спереди и сзади), спине и животе, зафиксированными в осенне-зимний и весенне-летний периоды; на предплечье и бедре разнонаправленность изменений в разные сезоны года наблюдалась на уровне тенденций (рис. 1).

Как показывают данные табл. 2, ведущим фактором изменения толщины жировых складок является исходный уровень показателей: чем больше толщина жировых складок во всех областях тела у начинающих, тем выше результативность тренировок.

По завершении полового созревания дальнейшее нарастание массы тела происходит преимущественно за счет тощей массы, тогда как масса жира и ее доля в общей массе тела заметно снижаются [18]. Такой характер динамики ИМТ можно объяснить с двух позиций. Во-первых, увеличение с возрастом массы тела женщин – факт достаточно известный, который в фертильном периоде связывают обычно с гормональными преобразованиями в организме в связи с репродуктивной функцией. Во-вторых, в старших возрастных группах снижается двигательная активность и тонус симпатической нервной системы, что приводит к замедлению метаболических процессов и также способствует увеличению массы тела [19].

Таблица 1

**Влияние разных факторов на изменение массы и обхватных показателей тела  
в результате занятий фитнесом**

| Фактор                           | Тетриль распределения |              |              | P     | R        |
|----------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|-------|----------|
| Масса тела                       |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, кг         | 4,79±0,78             | -0,94±0,22   | -7,65±1,80   | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 10,84±0,61            | 11,93±0,37   | 10,64±0,71   | 0,158 | -0,020   |
| Возраст, лет                     | 30,95±1,01            | 30,07±0,97   | 29,86±1,50   | 0,785 | 0,026    |
| Исходное значение массы тела, кг | 70,77±3,87            | 65,00±2,50   | 74,38±4,00   | 0,134 | -0,239   |
| ИМТ                              |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, кг/м²      | 1,88±0,28             | 0,00±0,00    | -2,34±0,57   | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 11,94±0,41            | 10,52±0,58   | 11,52±0,51   | 0,163 | -0,066   |
| Возраст, лет                     | 31,70±0,91            | 29,77±1,19   | 29,74±1,08   | 0,389 | 0,009    |
| Исходное значение, кг/м²         | 25,41±1,31            | 23,95±0,99   | 26,34±1,05   | 0,286 | -0,340** |
| Обхват предплечья                |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, см         | 1,01±0,21             | -0,20±,07    | -1,97±0,28   | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 10,85±0,56            | 11,55±0,64   | 11,48±0,42   | 0,601 | -0,199*  |
| Возраст, лет                     | 29,20±1,19            | 30,16±1,17   | 31,35±0,94   | 0,366 | -0,216*  |
| Исходное значение, см            | 23,52±0,52            | 23,84±0,50   | 24,82±0,52   | 0,176 | 0,242**  |
| Обхват плеча                     |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, см         | 2,77±0,42             | 0,07±0,10    | -2,60±0,52   | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 11,05±0,61            | 11,50±0,52   | 11,34±0,48   | 0,842 | -0,199*  |
| Возраст, лет                     | 30,60±1,00            | 30,33±1,09   | 30,00±1,18   | 0,926 | -0,216*  |
| Исходное значение, см            | 27,28±,87             | 29,54±1,04   | 30,62±0,74   | 0,025 | -0,242** |
| Обхват талии                     |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, см         | 6,97±0,89             | 1,07±0,32    | -6,96±1,53   | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 10,75±0,63            | 11,05±0,52   | 11,96±0,42   | 0,228 | 0,081    |
| Возраст, лет                     | 30,55±1,21            | 31,38±1,01   | 29,21±1,04   | 0,368 | 0,004    |
| Исходное значение, см            | 76,83±1,98            | 74,84±2,95   | 85,08±2,49   | 0,010 | -0,230*  |
| Обхват бедра                     |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, см         | 2,15±0,38             | -1,54±0,17   | -7,03±0,78   | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 11,16±0,53            | 10,86±0,80   | 11,70±0,35   | 0,561 | -0,316** |
| Возраст, лет                     | 30,16±1,21            | 30,00±1,31   | 30,60±0,81   | 0,926 | -0,300** |
| Исходное значение, см            | 56,36±1,31            | 56,80±1,37   | 62,40±1,37   | 0,003 | 0,368**  |
| Обхват голени                    |                       |              |              |       |          |
| Изменение показателя, см         | 1,730±0,162           | -0,240±0,148 | -2,590±0,309 | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес.       | 11,880±0,427          | 11,720±0,565 | 10,67±9,62   | 0,186 | 0,158    |
| Возраст, лет                     | 29,630±1,357          | 30,440±0,908 | 30,590±1,039 | 0,820 | -0,190   |
| Исходное значение, см            | 34,790±0,839          | 35,930±0,929 | 38,330±0,653 | 0,006 | -0,369** |

Таблица 2

**Влияние разных факторов на изменение показателей калиперометрии тела  
при занятиях фитнесом**

| Фактор                     | Тетриль распределения |            |             | Р     | R        |
|----------------------------|-----------------------|------------|-------------|-------|----------|
| Предплечье                 |                       |            |             |       |          |
| Изменение показателя, мм   | 4,90±0,55             | 0,43±0,13  | -3,16±0,34  | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес. | 11,63±0,54            | 11,71±0,48 | 10,76±0,50  | 0,350 | 0,177    |
| Возраст, лет               | 31,13±0,88            | 30,07±1,43 | 29,68±1,08  | 0,598 | 0,209    |
| Исходное значение, мм      | 7,73±0,66             | 7,57±1,03  | 11,76±0,73  | 0,000 | -0,384** |
| Плечо                      |                       |            |             |       |          |
| Изменение показателя, мм   | 4,91±0,73             | 0,41±0,12  | -4,76±0,76  | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес. | 11,96±0,49            | 11,41±0,48 | 10,47±0,56  | 0,118 | 0,119    |
| Возраст, лет               | 31,21±1,00            | 30,41±1,24 | 29,19±1,08  | 0,401 | 0,101    |
| Исходное значение, мм      | 10,04±0,84            | 9,64±1,17  | 17,19±1,34  | 0,000 | -0,247** |
| Спина                      |                       |            |             |       |          |
| Изменение показателя, мм   | 6,40±0,97             | -1,33±0,28 | -6,90±0,83  | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес. | 11,40±0,48            | 11,39±0,58 | 11,09±0,55  | 0,897 | 0,088    |
| Возраст, лет               | 11,40±0,48            | 11,39±0,58 | 11,09±0,55  | 0,897 | 0,088    |
| Исходное значение, мм      | 32,18±0,89            | 27,38±1,33 | 30,81±0,87  | 0,006 | -0,084   |
| Живот                      |                       |            |             |       |          |
| Изменение показателя, мм   | 11,59±1,24            | 0,55±0,48  | -12,23±1,63 | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес. | 11,36±0,50            | 11,50±0,56 | 11,05±0,55  | 0,834 | 0,053    |
| Возраст, лет               | 31,68±0,87            | 30,50±1,12 | 28,67±1,22  | 0,132 | 0,159    |
| Исходное значение, мм      | 22,18±1,87            | 22,88±2,34 | 35,48±2,25  | 0,000 | -0,550** |
| Бедро                      |                       |            |             |       |          |
| Изменение показателя, мм   | 16,54±1,45            | 1,07±0,68  | -10,09±1,27 | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес. | 11,85±0,49            | 10,70±0,50 | 11,71±0,51  | 0,227 | 0,029    |
| Возраст, лет               | 30,77±1,33            | 29,85±1,06 | 30,57±0,95  | 0,822 | 0,157    |
| Исходное значение, мм      | 21,85±2,33            | 23,70±1,73 | 32,19±2,21  | 0,002 | -0,517** |
| Голень                     |                       |            |             |       |          |
| Изменение показателя, мм   | 5,68±0,78             | -1,19±0,40 | -7,19±0,40  | 0,000 | -        |
| Длительность занятий, мес. | 11,74±0,36            | 11,04±0,57 | 11,14±0,60  | 0,627 | 0,079    |
| Возраст, лет               | 31,89±0,90            | 29,52±1,15 | 29,61±1,15  | 0,238 | 0,196    |
| Исходное значение, мм      | 15,74±1,51            | 19,33±1,23 | 22,14±0,97  | 0,003 | -0,490** |

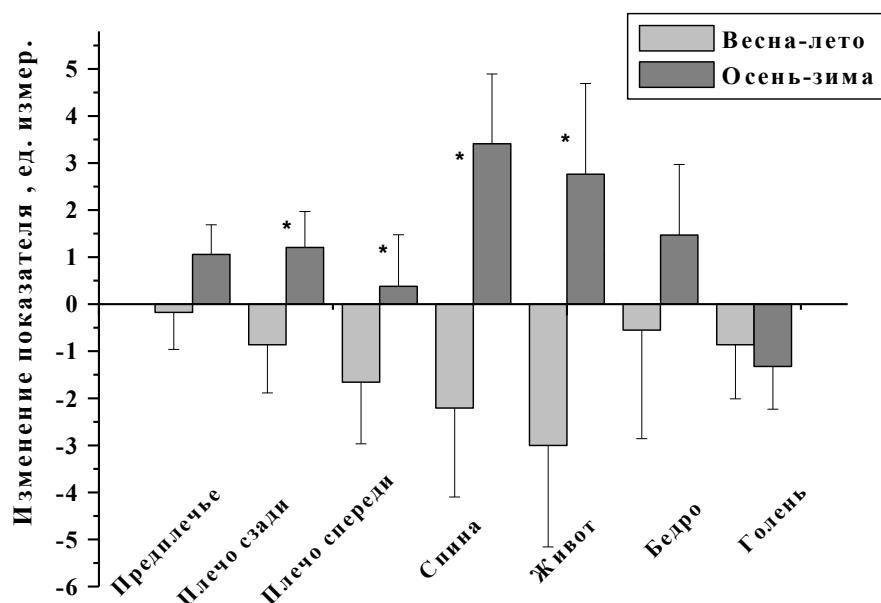


Рис. 1. Изменение показателей калиперометрии под влиянием фитнеса в разные сезоны года (\* – статистически значимые различия)

В наших исследованиях показано, что при вариациях возраста в диапазоне от 21 до 35 лет он не влияет на результативность фитнеса относительно содержания жира.

Длительность занятий влияет на показатели калипометрии на животе, бедре и голени с вероятностью 80–85 %.

Представляло интерес изучение степени изменения толщины отдельных жировых

складок в разных областях тела при эффективных занятиях фитнесом. Выборку составили лица, достигшие позитивного ожидаемого результата – снижения содержания жира (судя по изменению толщины жировых складок). Максимальное снижение толщины жировых складок отмечалось в области живота и бёдер (рис. 2).

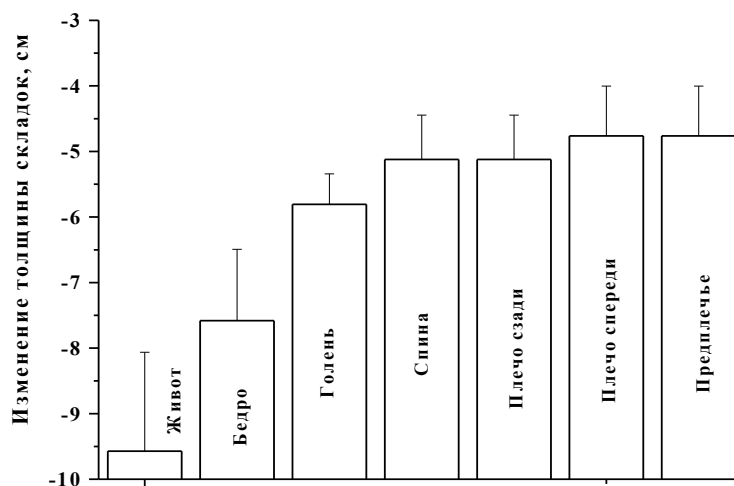


Рис. 2. Изменение толщины жировых складок у лиц, эффективно занимающихся фитнесом

Как показано выше, чем больше исходная толщина складок, тем больший ожидаемый эффект достигается при занятиях фитнесом.

Установлено, что содержание жира в организме прямо коррелирует с индексом массы тела [20]. Мы проследили различия в распределении жира у лиц с разным индексом массы

тела до тренировок. На рис. 3 отражены результаты измерения толщины жировых складок у испытуемых с нормальной массой тела и с превышением должной величины в исходном состоянии. К группе лиц с нормальной массой отнесены девушки с ИМТ до 25 ед. Вторую группу составили лица с ИМТ более 25 ед.

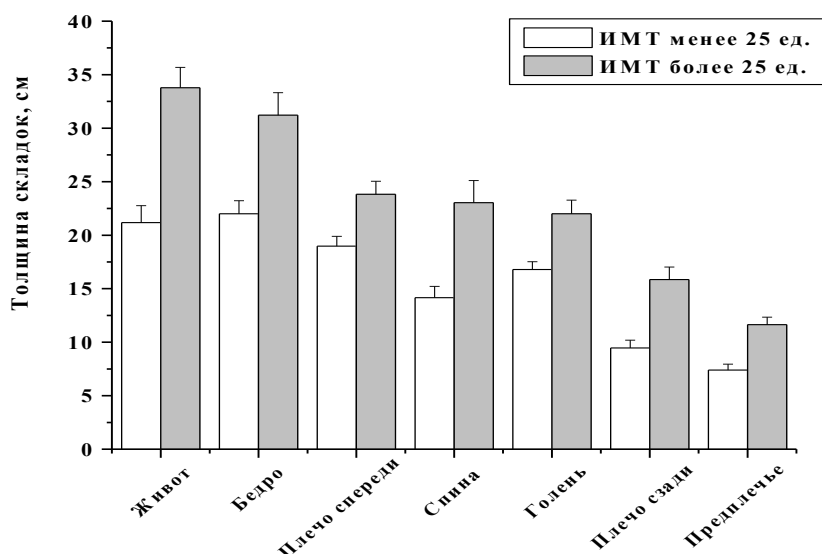


Рис. 3. Толщина жировых складок у лиц с разными значениями ИМТ в исходном состоянии

У лиц с превышением должной массы тела в исходном состоянии толщина складок ожидаемо превышает толщину, зафиксированную у женщин с нормальной массой тела. При этом наибольшая разница отмечается на животе, бедре и спине. Отсюда следует, что структура фитнес-тренировок должна быть направлена прежде всего на тренировку мышц живота, бедер и спины. Именно этот результат и достигался при использовании данного комплекса упражнений, который следует признать оптимальным.

В исследовании И.В. Счастливцевой и А.В. Веретенникова установлено, что приоритетными факторами, определяющими мотивацию женщин к занятиям фитнесом, являются укрепление здоровья, внешний вид и получение чувства радости на занятиях. При этом к изменению внешнего вида мотивировано 25,95 % респондентов – посетительниц фитнес-клуба. Целью этих женщин яв-

ляется общее снижение веса тела, улучшение телосложения, коррекция недостатков отдельных частей тела, увеличение мышечной массы [21]. В других сообщениях указывается, что основным мотивом к занятиям фитнесом как у женщин, так и у мужчин выступает неудовлетворенность своим внешним видом [22]. Фактором, подкрепляющим мотивацию, является достижение объективных промежуточных результатов. Результативность занятий зависит от исходного антропо-физиологического состояния, фитнес-упражнения по типичной схеме избирательно влияют на изменение обхватов и снижение жировых складок в разных областях тела, существенные эффекты занятий фитнесом отмечаются при тренировках в весенне-летний период. Рекомендуется индивидуально информировать участников фитнеса о предполагаемых физических затратах и перспективах успеха в зависимости от перечисленных условий.

**Выводы:**

1. Ключевым фактором, влияющим на увеличение обхватных размеров тела и снижение жировой массы в результате фитнес-тренировок девушек, является исходный уровень этих показателей.

2. Возраст (в пределах 21–35 лет) не влияет на изменение обхватных размеров и толщины жировых складок, увеличение длительности занятий приводит к изменениям антропометрических характеристик с вероятностью 80–85 %.

3. Осенью и зимой, несмотря на предстоящие занятия фитнесом, происходит увеличение жировых складок на плече, спине, животе и массы тела, а весной и летом – уменьшение, что связано, предположительно, с сезонной динамикой метаболизма.

4. У лиц, эффективно занимающихся фитнесом, максимальное снижение толщины жировых складок отмечалось в области живота и бёдер.

**Литература**

1. Закарьян Л.Х., Савенко А.Л. Фитнесс – путь к совершенству. Ростов-на-Дону: Феникс; 2001. 157.
2. Шихи К.К. Фитнесс-терапия. М.: Тера-спорт; 2001. 324.
3. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Does Physical Activity Increase Life Expectancy? A Review of the Literature. J. Aging. Res. 2012; 24.
4. Li Y., Pan A., Wang D.D., Liu X., Dhana K. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. Circulation. 2018; Apr 30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29712712> (дата обращения: 15.03.2018). PMID: 29712712. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047.
5. Walker T.J., Tullar J.M., Diamond P.M., Kohl H.W. 3rd. The Relation of Combined Aerobic and Muscle-Strengthening Physical Activities With Presenteeism. J. Phys. Act. Health. 2017; 14 (11): 893–898.
6. Усачев Ю.А., ред. Физкультурно-оздоровительные технологии формирования фитнес-культуры студентов. Киев: Логос; 2015. 200.
7. Virgil Kisha Marie. Community-Based Exercise Program Attendance and Exercise Self-Efficacy in African American Women. URI: <http://hdl.handle.net/1805/3880> 2014-01-29 (дата обращения: 1.04.2018).
8. Skidan A., Vrublevskiy E. Somatometrical peculiarities and motivation preferences of middle-aged women engaged in shaping. Спортивный вісник Придніпров'я. 2016; 3: 207–211.
9. Калашиников Д.Г. Учебник персонального тренера. М.: Ассоциация профессионалов фитнеса; 2003. 181.
10. Тегакко Л.И., Марфина О.В. Практическая антропология. Ростов-на-Дону: Феникс; 2003. 313.
11. Мартыросов Э.Г., Николаев Д.В. Технология и методы определения состава тела человека. М.: Наука; 2006. 248.
12. Lisa L., Brian M. The Impact of Seasonality on Changes in Body Weight and Physical Activity in Mexican-American Women. Women & Health. 2013; 53: 262–281.
13. Kuzuhara K., Katai K., Hojo T., Fujisawa Y. Seasonal changes in anthropometric, physiological, nutritional, and performance factors in collegiate rowers. J. Strength Cond. Res. 2018; 6. DOI: 1519/JSC.0000000000002521. [Epub ahead of print].
14. Hagströmer M., Rizzo N.S., Sjöström M. Associations of season and region on objectively assessed physical activity and sedentary behavior. J. of Sports Sciences. 2014; 32 (72014): 629–634.
15. Ludy M.J., Tan S.Y., Leone R.J., Morgan A.L., Tucker R.M. Weight gain in first-semester university students: Positive sleep and diet practices associated with protective effects. Physiol. Behav. 2018; 194: 132–136. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.05.009.
16. Nakayama K., Miyashita H., Yanagisawa Y., Iwamoto S. Seasonal effects of UCP1 gene polymorphism on visceral fat accumulation in Japanese adults. PLoS One. 2013; 8 (9): e74720. DOI: 10.1371/journal.pone.0074720. eCollection 2013.
17. Maciej S. Buchowski, Leena Choi, Karen M. Majchrzak. Changes in Amount and Patterns of Physical Activity in Women. J. of Physical Activity and Health. 2009; 6 (2): 252–261.
18. Озолина Л.А., Лапина И.А., Болдина Е.Б. Ожирение и его роль в развитии гинекологической патологии. Вестник РГМУ. 2011; 2: 30–33.

19. Lee J.M., Appugliese D., Kaciroti N. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 2007; 119 (3): 624–630.
20. Соловьева А.В., Сысоева М.С., Ларкин М.М. Анализ состава тела и уровня основного обмена у лиц с различным индексом массы тела. *ДОКТОР.РУ*. 2012; 7 (75): 86–89.
21. Счастливец И.В., Веретенникова А.В. Мотивация женщин к занятиям фитнесом. Современные проблемы науки и образования. 2013; 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=10872> (дата обращения: 28.03.2018).
22. Солошенко Г.Ю., Минникаева Н.В. Особенности мотивации к занятиям фитнесом мужчин и женщин среднего возраста. VI Международная студенческая электронная научная конференция. 15–31 марта 2014. URL: <https://www.scienceforum.ru/2014/602/5063> (дата обращения: 1.04.2018).

## INDIVIDUAL CHANGES OF FEMALE PHYSICAL STATUS DURING FITNESS PROGRAMS

O.I. Fedorova, A.I. Pleshivtsev, S.V. Dronov

Altai State University, Barnaul, Russia

e-mail: oifedorova50@mail.ru

*Most middle-aged women, who want to work on their fitness aim at reducing excess weight and improving stature-based insecurities. The visitors of fitness clubs vary in age, somatotype, aerobic power, body fat and body fat distribution.*

*The purpose of this paper was to identify the individual factors affecting effectiveness of fitness programs. Materials and Methods. The study enrolled 61 females, aged 21–35. The authors examined body height and weight, lower and upper arm circumference, waistline, hip and calf circumference during baseline visit and several months after bodily exercises according to Kalashnikov scheme. They also measured the thickness of the rolls on the forearm, front and back shoulder, above the scapula, on the abdomen, mid-thigh and front lower leg. The mean values were determined for the compared samples during statistical processing. Analysis of variance (ANOVA) was used for this purpose.*

*Results. The key factor that affects the increase in female body size and the reduction in their fat mass after fitness programs is the baseline level of these indicators. The age does not influence the change in circumference and thickness of fat rolls. Autumn and winter trainings are not effective: fat rolls burn only in spring and summer; maximum changes can be seen in the abdomen and hips.*

*Conclusion. The main factor that motivates women to work on their fitness is the reduction of excess body weight and improvement of stature-based insecurities. The effectiveness of trainings depends on the initial anthropological and physiological state. After fitness programs, a disproportional change in body girths and a decrease in fat rolls in different body parts can be observed. Trainings are more effective in spring and summer. It is recommended personally to inform the trainees about the expected physical costs and prospects for success, depending on the conditions listed above.*

**Keywords:** fitness, girth measurements, caliperometry, age, season, duration of a training course, baseline level, anthropometric indicators.

## References

1. Zakaryan L.Kh., Savenko A.L. *Fitness put' k sovershenstvu* [Fitness as a path to excellence]. Rostov-on-Don: Phoenix; 2001. 157 (in Russian).
2. Shikhi K.K. *Fitness-terapiya* [Fitness therapy]. Moscow: Tera-sport; 2001. 324 (in Russian).
3. Reimers C.D., Knapp G., Reimers A.K. Does Physical Activity Increase Life Expectancy? A Review of the Literature. *J. Aging. Res.* 2012; 24.
4. Li Y., Pan A., Wang D.D., Liu X., Dhana K. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population. *Circulation*. 2018; Apr 30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29712712> (accessed: 15.03.2018). PMID: 29712712. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047.
5. Walker T.J., Tullar J.M., Diamond P.M., Kohl H.W. 3rd. The Relation of Combined Aerobic and Muscle-Strengthening Physical Activities With Presenteeism. *J. Phys. Act. Health*. 2017; 14 (11): 893–898.



6. Usachev Yu.A. *Fizkul'turno-ozdorovitel'nye tekhnologii formirovaniya fitnes-kul'tury studentov* [Physical culture and health-improving technologies for development of students' fitness culture]. Kiev: Logos; 2015. 200 (in Russian).
7. Virgil Kisha Marie. Community-Based Exercise Program Attendance and Exercise Self-Efficacy in African American Women. Available at: <http://hdl.handle.net/1805/3880> 2014-01-29 (accessed: 1.04.2018).
8. Skidan A., Vrublevskiy E. Somatometrical peculiarities and motivation preferences of middle-aged women engaged in shaping. *Спортивний вісник Придніпров'я*. 2016; 3: 207–211.
9. Kalashnikov D.G. *Uchebnik personal'nogo trenera* [Textbook of a personal trainer]. Moscow: Assotsiatsiya professionalov fitnesa; 2003. 181 (in Russian).
10. Tegako L.I., Marfina O.V. *Prakticheskaya antropologiya* [Practical anthropology]. Rostov-on-Don: Phoenix; 2003. 313 (in Russian).
11. Martirosov E.G., Nikolayev D.V. *Tekhnologiya i metody opredeleniya sostava tela cheloveka* [Technology and methods for determining the composition of the human body]. Moscow: Nauka; 2006. 248 (in Russian).
12. Lisa L., Brian M. The Impact of Seasonality on Changes in Body Weight and Physical Activity in Mexican-American Women. *Women & Health*. 2013; 53: 262–281.
13. Kuzuhara K., Katai K., Hojo T., Fujisawa Y. Seasonal changes in anthropometric, physiological, nutritional, and performance factors in collegiate rowers. *J. Strength Cond. Res.* 2018; 6. DOI: 1519/JSC.0000000000002521. [Epub ahead of print].
14. Hagströmer M., Rizzo N.S., Sjöström M. Associations of season and region on objectively assessed physical activity and sedentary behavior. *J. of Sports Sciences*. 2014; 32 (72014): 629–634.
15. Ludy M.J., Tan S.Y., Leone R.J., Morgan A.L., Tucker R.M. Weight gain in first-semester university students: Positive sleep and diet practices associated with protective effects. *Physiol. Behav.* 2018; 194: 132–136. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.05.009.
16. Nakayama K., Miyashita H., Yanagisawa Y., Iwamoto S. Seasonal effects of UCP1 gene polymorphism on visceral fat accumulation in Japanese adults. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e74720. DOI: 10.1371/journal.pone.0074720. eCollection 2013.
17. Maciej S. Buchowski, Leena Choi, Karen M. Majchrzak. Changes in Amount and Patterns of Physical Activity in Women. *J. of Physical Activity and Health*. 2009; 6 (2): 252–261.
18. Ozolinya L.A., Lapina I.A., Boldina E.B. Ozhirenie i ego rol' v razvitii ginekologicheskoy patologii [Obesity and its role in gynecological pathology]. *Vestnik RGMU*. 2011; 2: 30–33 (in Russian).
19. Lee J.M., Appugliese D., Kaciroti N. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics*. 2007; 119 (3): 624–630.
20. Soloveva A.V., Sysoeva M.S., Larkin M.M. Analiz sostava tela i urovnya osnovnogo obmena u lits s razlichnym indeksom massy tela [Analysis of the body composition and basal metabolism level in individuals with different body mass index]. *DOKTOR.RU*. 2012; 7 (75): 86–89 (in Russian).
21. Shchastlivtseva I.V., Veretennikova A.V. Motivatsiya zhenshin k zanyatiyam fitnesom [Motivation of women to fitness]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 6. Available at: <http://science-education.ru/en/article/view?id=10872> (accessed: 28.03.2018) (in Russian).
22. Soloshenko G.Yu., Minnikaeva N.V. Osobennosti motivatsii k zanyatiyam fitnesom muzhchin i zhenshin srednego vozrasta [Motivating middle-aged males and females to fitness classes]. *VI Mezhdunarodnaya studencheskaya elektronnyaya nauchnaya konferentsiya* [VI International student scientific e-Conference]. March 15–31, 2014. Available at: <https://www.scienceforum.ru/2014/602/5063> (accessed: 04.01.2018) (in Russian).

УДК 612.832;612.833

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14055

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА ПАРАМЕТРЫ ВЫЗВАННЫХ МЫШЕЧНЫХ ОТВЕТОВ ЧЕЛОВЕКА\*

Л.В. Рощина, В.В. Маркевич, С.М. Иванов, Р.М. Городничев, А.А. Челноков

ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»,  
г. Великие Луки, Россия

e-mail: and-chelnokov@yandex.ru

Методы неинвазивной электрической (ЧЭССМ) и электромагнитной стимуляции спинного мозга применяются в исследованиях сенсорно-моторной регуляции локомоторных движений, для развития мышечной силы, при коррекции двигательных нарушений. Остаются малоизученными вопросы, связанные с влиянием электрической и электромагнитной стимуляции спинного мозга на параметры моторных ответов (ВМО), вызываемых транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС).

Цель исследования состояла в изучении изменений мышечных ответов, вызываемых ТМС коры головного мозга, при продолжительной электрической и кратковременной электромагнитной стимуляции спинного мозга.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие 14 здоровых испытуемых мужского пола в возрасте от 19 до 23 лет. Испытуемым наносилась ЧЭССМ (20 мин) и электромагнитная стимуляция (10 с) на спинной мозг в области T<sub>11</sub>–T<sub>12</sub> грудных позвонков. До стимуляционного воздействия и после его окончания регистрировалась амплитуда ВМО *m. gastrocnemius* и *m. tibialis anterior*.

Результаты. Длительная чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга приводила к повышению амплитуды моторного ответа *m. gastrocnemius*, вызываемого ТМС моторной зоны коры головного мозга, в течение 10 мин после окончания стимуляции. Амплитуда максимального ВМО данной мышцы до стимуляции составляла 0,196 мВ, а через 10 мин после ее окончания – 0,270 мВ ( $p < 0,05$ ). Амплитуда вызванных моторных ответов *m. tibialis anterior* не претерпевала статистически значимых изменений и практически оставалась на том же уровне, как и до воздействия электрической стимуляции и поясничное утолщение спинного мозга. Кратковременная электромагнитная стимуляция спинного мозга не сопровождалась достоверными изменениями амплитуды ВМО исследуемых мышц.

**Ключевые слова:** вызванный моторный ответ, электрическая и электромагнитная стимуляция, спинной мозг, головной мозг.

**Введение.\*** Известно, что электромагнитная и электрическая стимуляция спинного мозга в области T<sub>11</sub>–T<sub>12</sub> грудных позвонков активирует работу генератора шагательных движений [1, 2]. Такие стимуляционные воздействия на спинной мозг у здорового человека вызывают сложный моторный ответ в проксимальных и дистальных мышцах нижних конечностей [1–5]. Методы неинвазивной электрической и электромагнитной сти-

муляции спинного мозга применяются в исследованиях сенсорно-моторной регуляции локомоторных движений [6, 7], для развития мышечной силы [8–10], при коррекции двигательных нарушений [11–13]. Установлено, что латентность и амплитуда вызванных моторных ответов мышц верхних и нижних конечностей, кинематические и электромиографические параметры локомоторных движений, вызываемых неинвазивной стимуляцией спинного мозга, во многом зависят от вида стимуляции и её локализации [6, 14].

\* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-04-00371.

Для решения ряда исследовательских задач также используется методика электромагнитной стимуляции коры головного мозга – транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Показано, что подпороговая ТМС в области первичной моторной коры оказывает влияние на кортикоспинальную возбудимость и усиливает спинальные двигательные реакции, вызываемые чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга (ЧЭССМ) на уровне  $T_{11}$ – $T_{12}$  позвонков [3]. ЧЭССМ в сочетании с ТМС может возбуждать одну и ту же группу двигательных единиц одного мотонейронного пула [15]. Тем не менее в имеющейся литературе отсутствуют сведения о влиянии длительной электрической и краткосрочной электромагнитной стимуляции спинного мозга на параметры моторных ответов, вызываемых ТМС коры головного мозга.

**Цель исследования.** Изучение изменений параметров мышечных ответов, вызываемых ТМС коры головного мозга, при продолжительной электрической и кратковременной электромагнитной стимуляции спинного мозга.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского института проблем спорта и оздоровительной физической культуры Великолукской государственной академии физической культуры и спорта. В эксперименте приняло участие 14 здоровых испытуемых мужского пола в возрасте от 19 до 23 лет. Условия проведения эксперимента были согласованы с комитетом по биоэтике названного вуза, все испытуемые получили детальную информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем в соответствии с Хельсинкской декларацией.

В первой серии экспериментов (8 испытуемых) изучалась динамика амплитуды мышечных ответов, вызываемых ТМС коры головного мозга, под воздействием длительной электрической стимуляции спинного мозга. Испытуемым в положении лежа на кушетке лицом вниз в течение 20 мин наносилась ЧЭССМ на уровне грудных позвонков  $T_{11}$ – $T_{12}$  прямоугольными монополярными стимулами с помощью электронеиогра-

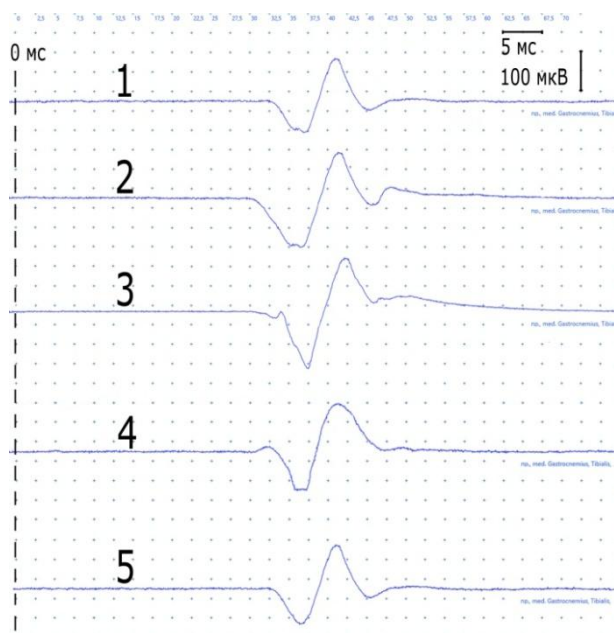
фа «Нейро-МВП-8» (ООО «Нейрософт», Россия, 2006). Активный электрод (катод) располагался по средней линии позвоночника между остистыми отростками указанных выше позвонков, индифферентные электроды – билатерально на кожной поверхности гребней подвздошных костей. Интенсивность стимуляции подбиралась в предварительных исследованиях так, чтобы она не вызывала болевых ощущений во время основного эксперимента. Сила стимула у разных испытуемых находилась в диапазоне 20–30 % от индивидуального порога вызванного моторного ответа (ВМО) *m. gastrocnemius*. Длительность однократного стимула составляла 0,5 мс, частота следования стимулов – 10 Гц [10].

Во второй серии экспериментов (6 испытуемых) исследовались изменения параметров мышечных ответов, вызываемых ТМС, при кратковременной электромагнитной стимуляции спинного мозга. В этом случае стимуляция наносилась посредством электромагнитного стимулятора Magstim-Rapid 2 (Великобритания). Кольцевую катушку стимулятора диаметром 70 мм размещали поверхностно по средней линии позвоночного столба, плоскостью к поверхности спины в области  $T_{11}$ – $T_{12}$  позвонков. Частота стимуляционного воздействия составляла 3 Гц, интенсивность магнитного стимула – 70 % от максимального выхода стимулятора, продолжительность воздействия – 10 с.

В каждой серии опытов для регистрации ВМО *m. gastrocnemius* (GM) и *m. tibialis anterior* (TA) электромагнитный стимул наносился с помощью магнитного стимулятора Magstim Rapid 2 в области представления названных мышц с использованием угловой L-катушки размером 2×100 мм. Магнитный стимулятор был синхронизирован с электро-нейромиографом «Нейро-МВП-8». Интенсивность одиночных стимулов подбиралась индивидуально для каждого испытуемого. Регистрация амплитуды ВМО GM и TA осуществлялась при пороговой и максимальной силе ТМС ( $55,37 \pm 2,73$  и  $95,00 \pm 2,50$  % от максимального выхода стимулятора соответственно). В первой серии опытов стимулы наносились до и после ЧЭССМ на 1, 10, 20, 30-й мин последствия, а во второй серии –

до стимуляции и на 1, 5, 10-й мин после ее прекращения. Амплитуда ВМО GM и ТА при ТМС моторных зон коры головного мозга оценивалась в указанные выше временные интервалы. Амплитуда ВМО GM и ТА опре-

делялась от негативного до позитивного пика. Оригинальные записи мышечных ответов, вызванных электромагнитной стимуляцией моторной зоны коры, представлены на рис. 1.



**Рис. 1.** Образцы записи моторных ответов *m. gastrocnemius*, вызываемых ТМС коры головного мозга, до и после длительной ЧЭССМ: до ЧЭССМ (1), после ее воздействия на 1-й мин (2), 10-й мин (3), 20-й мин (4) и 30-й мин (5)

Статистическая обработка данных проводилась с помощью парного критерия Student T-test. Определялась эффективность постакивационного эффекта длительной электрической стимуляции поясничного утолщения спинного мозга на 1, 10, 20, 30-й мин и краткосрочной электромагнитной стимуляции – на 1, 5, 10-й мин по значениям амплитуды ВМО мышц-антагонистов голени, вызываемых пороговой и максимальной ТМС, по отношению к величинам, зарегистрированным до стимуляционного воздействия на спинной мозг. Результаты статистического анализа считались достоверными, если вероятность ошибки была менее 0,05.

**Результаты.** Анализ величин моторных ответов мышц голени, вызываемых пороговой и максимальной электромагнитной стимуляцией коры головного мозга, показал, что после 20-минутной ЧЭССМ отмечалось достоверное увеличение амплитуды ВМО GM на 1-й и 10-й мин ( $p < 0,05$ ) последствия по от-

ношению к величинам, зарегистрированным до стимуляции (табл. 1). При пороговой ТМС амплитуда ВМО GM на 1-й и 10-й мин последействия ЧЭССМ повысилась на 0,032 мВ ( $p < 0,05$ ) и 0,038 мВ ( $p < 0,05$ ) по отношению к значениям, наблюдаемым до стимуляционного воздействия на спинной мозг. На 20-й и 30-й мин после ЧЭССМ амплитуда ВМО GM была выше на 0,015 и 0,003 мВ соответственно ( $p > 0,05$ ) и не имела достоверных отличий от величин, зарегистрированных до стимуляции спинного мозга. Полученные данные свидетельствуют, что амплитуда ВМО GM полностью восстановилась к 20-й мин после окончания стимуляции спинного мозга.

В то же время амплитуда ВМО ТА, вызываемых пороговой и максимальной электромагнитной стимуляцией коры головного мозга, не претерпевала статистически значимых изменений и практически оставалась на том же уровне, как и до воздействия электрической стимуляции на спинной мозг (табл. 1).

Так, с 1-й по 30-ю мин последствия электрической стимуляции на спинной мозг амплитуда ВМО ТА, вызываемых пороговой стимуляцией коры головного мозга, повышалась в пределах от 0,033 до 0,094 мВ ( $p>0,05$ ), но не достигала достоверных отличий от значений, зарегистрированных до стимуляции спинного мозга. Аналогичные результаты

получены при нанесении максимального электромагнитного стимула на моторную зону коры головного мозга. В этом случае амплитуда ВМО ТА после стимуляции спинного мозга в течение 30 мин последствия варьировала от 0,21 до 0,43 мВ ( $p>0,05$ ) по сравнению с фоновыми значениями (табл. 1).

Таблица 1

**Амплитуда ВМО GM и ТА, вызываемых ТМС коры головного мозга, до и после длительной электрической стимуляции спинного мозга ( $M\pm SE$ ,  $n=8$ ), мВ**

| Сила стимула | Мышцы | До стимуляции спинного мозга | После стимуляции спинного мозга |                    |                   |                   |
|--------------|-------|------------------------------|---------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
|              |       |                              | 1-я мин                         | 10-я мин           | 20-я мин          | 30-я мин          |
| Пороговая    | GM    | 0,039 $\pm$ 0,010            | 0,071 $\pm$ 0,020*              | 0,077 $\pm$ 0,030* | 0,054 $\pm$ 0,010 | 0,042 $\pm$ 0,070 |
|              | ТА    | 0,119 $\pm$ 0,030            | 0,213 $\pm$ 0,070               | 0,210 $\pm$ 0,060  | 0,175 $\pm$ 0,050 | 0,152 $\pm$ 0,040 |
| Максимальная | GM    | 0,196 $\pm$ 0,050            | 0,240 $\pm$ 0,070*              | 0,270 $\pm$ 0,040* | 0,229 $\pm$ 0,030 | 0,189 $\pm$ 0,030 |
|              | ТА    | 1,470 $\pm$ 0,510            | 1,900 $\pm$ 0,500               | 1,770 $\pm$ 0,590  | 1,690 $\pm$ 0,420 | 1,68 $\pm$ 0,480  |

**Примечание.** \* – достоверность различий с исходными величинами ( $p<0,05$ , Student T-test).

Во второй серии исследований оценивалось влияние кратковременной электромагнитной стимуляции спинного мозга в области грудных позвонков T<sub>11</sub>–T<sub>12</sub> на мышечные ответы, вызываемые ТМС коры головного мозга.

Анализ полученных данных позволил установить, что при ТМС моторной зоны коры головного мозга наибольшая амплитуда ВМО наблюдалось в ТА (табл. 2). Эффект электро-

магнитного воздействия на спинной мозг был наиболее выражен через 5 мин после его окончания. В этом случае при пороговой силе ТМС амплитуда ВМО GM увеличилась на 0,013 мВ ( $p>0,05$ ) по сравнению с фоновым значением, а при максимальной интенсивности стимула – на 0,053 мВ ( $p>0,05$ ). Спустя 10 мин после воздействия электромагнитной стимуляции амплитуда ВМО GM возвращалась к фоновым значениям.

Таблица 2

**Амплитуда ВМО GM и ТА, вызываемых ТМС коры головного мозга, до и после кратковременного электромагнитного воздействия на спинной мозг ( $M\pm SE$ ,  $n=6$ ), мВ**

| Сила стимула | Мышцы | До стимуляции спинного мозга | После стимуляции спинного мозга |                  |                  |
|--------------|-------|------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|
|              |       |                              | 1-я мин                         | 5-я мин          | 10-я мин         |
| Пороговая    | GM    | 0,058 $\pm$ 0,010            | 0,064 $\pm$ 0,01                | 0,071 $\pm$ 0,01 | 0,058 $\pm$ 0,01 |
|              | ТА    | 0,469 $\pm$ 0,090            | 0,686 $\pm$ 0,14                | 0,445 $\pm$ 0,11 | 0,466 $\pm$ 0,10 |
| Максимальная | GM    | 0,153 $\pm$ 0,040            | 0,161 $\pm$ 0,03                | 0,206 $\pm$ 0,04 | 0,152 $\pm$ 0,03 |
|              | ТА    | 2,038 $\pm$ 0,350            | 1,754 $\pm$ 0,34                | 2,129 $\pm$ 0,34 | 1,994 $\pm$ 0,37 |

Амплитуда ВМО ТА, вызываемых пороговой силой ТМС коры головного мозга, увеличилась сразу после электромагнитной стимуляции спинного мозга на 47,82 % ( $p > 0,05$ ) по сравнению с фоновым значением. Через 5 и 10 мин после воздействия амплитуда ВМО практически достигла исходных значений. При максимальной силе ТМС зарегистрировано снижение амплитуды ВМО ТА непосредственно после воздействия. К 5-й мин восстановления амплитуда ВМО ТА увеличилась на 4,41 %, на 10-й мин – снизилась на 2,20 %.

**Обсуждение.** В нашем исследовании обнаружено, что амплитуда ВМО GM, вызываемых максимальной электромагнитной стимуляцией коры головного мозга, до и после ЧЭССМ была меньше по сравнению с величиной ВМО ТА (табл. 1, 2). В исследованиях с использованием методики регистрации активности отдельных нейронов моторной коры показано наличие различных популяций нейронов, кодирующих те или иные параметры двигательного действия [16]. Часть нейронов моторной коры активна во время сгибания, другие – во время разгибания. Известно, что участие в сгибании или разгибании свойственно кортикоспинальным нейронам, аксоны которых оканчиваются на спинальных  $\alpha$ -мотонейронах [17]. Факт более высокой амплитуды ВМО ТА, вероятно, можно объяснить тем, что в норме у здоровых людей мышцы-сгибатели (икроножная и камбаловидная) находятся под более выраженным тормозным супраспинальным контролем [3, 15].

Результаты собственных исследований свидетельствуют о повышении амплитуды ВМО GM, вызываемых электромагнитной стимуляцией моторной зоны коры головного мозга, в первые 10 мин после прекращения длительной электрической стимуляции спинного мозга. С учетом того, что спинальная система объединяет и передает множество афферентных сигналов по восходящим нейрональным путям в структуры головного мозга, можно предположить, что длительная ЧЭССМ повышает возбудимость нейронов коры головного мозга в области представления данной мышцы. В этом случае одинаковый по силе (до и после электрической стимуляции спинного мозга) электромагнитный стимул вызовет моторный ответ GM с более высокой амплитудой.

**Заключение.** Длительная электрическая стимуляция спинного мозга в области T<sub>11</sub>–T<sub>12</sub> грудных позвонков приводила к повышению амплитуды моторного ответа m. gastrocnemius, вызываемого электромагнитной стимуляцией моторной зоны коры головного мозга, в течение 10 мин после окончания стимуляции. Напротив, амплитуда ВМО m. tibialis anterior не претерпевала статистически значимых изменений и практически оставалась на том же уровне, как и до воздействия электрической стимуляции на поясничное утолщение спинного мозга. Кратковременная электромагнитная стимуляция спинного мозга не сопровождалась достоверными изменениями ВМО исследуемых мышц.

## Литература

1. Gerasimenko Y., Savochin A., Gorodnichev R., Machueva E., Pivovarova E., Semyenov D., Roy R.R., Edgerton V.R. Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J. Neuroscience*. 2010; 30 (10): 3700–3708.
2. Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А.М., Моисеев С.А., Савохин А.А., Мошонкина Т.Р., Щербакова Н.А., Килимник В.А., Селионов В.А., Козловская И.Б., Эджерстон Р., Герасименко Ю.П. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека. *Физиология человека*. 2012; 38 (2): 46–56.
3. Яфарова Г.Г., Милицкова А.Д., Шульман А.А., Спиридонова К.Н., Бикчентаева Л.М. Влияние транскраниальной магнитной стимуляции на ответы мышц голени, вызванные чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга. *Практическая медицина*. 2017; 8 (109): 201–205.
4. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A., Moshonkina T., Savochin A., Selionov V., Roy R.R., Lu D.C., Edgerton V.R. Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans. *J. Neurophysiol*. 2015; 113 (3): 834–842.

5. Щербакова Н.А., Мошонкина Т.Р., Савохин А.А., Селионов В.А., Городничев Р.М., Герасименко Ю.П. Неинвазивный метод управления спинальными локомоторными сетями человека. Физиология человека. 2016; 1 (42): 73–81.
6. Gerasimenko Y., Moshonkina T., Savochin A., Gad P., Sayenko D., Edgerton V.R., McKinney Z., Gorodnichev R., Puhov A., Selionov V., Shigueva T., Tomilovskaya E., Kozlovskaya I. Integration of sensory, spinal, and volitional descending inputs in regulation of human locomotion. Journal of Neurophysiology. 2016; 116 (1): 98–105.
7. Герасименко Ю.П., МакКинней З.Б., Саенко Д.Г., Гэд П., Городничев Р.М., Грудфест У., Эджертон В.Р., Козловская И.Б. Спинальная и сенсорная нейромодуляция спинальных нейронных сетей человека. Физиология человека. 2017; 43 (5): 6–16.
8. Городничев Р.М., Беляев А.Г., Пивоварова Е.А., Шляхтов В.Н. Влияние электромагнитной стимуляции на показатели мышечной силы. Физиология человека. 2014; 40 (1): 76.
9. Якупов Р.Н., Балыкин Ю.М., Котова Е.Ю., Балыкин М.В., Герасименко Ю.П. Изменение силовых показателей мышц нижних конечностей при чрескожной электрической стимуляции спинного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2015; 4: 99–103.
10. Федоров С.А., Городничев Р.М., Челноков А.А. Влияние длительной электрической стимуляции спинного мозга на силовые возможности скелетных мышц. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017; 1: 123–130.
11. Якупов Р.Н., Котова Е.Ю., Балыкин Ю.М., Машин В.В., Балыкин М.В., Герасименко Ю.П. Влияние чрескожной электростимуляции спинного мозга и механотерапии на возбудимость спинальных нейронных сетей и локомоторные функции пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 4: 121–128.
12. Балыкин М.В., Якупов Р.Н., Машин В.В., Котова Е.Ю., Балыкин Ю.М., Герасименко Ю.П. Влияние неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга на локомоторные функции пациентов с двигательными нарушениями центрального генеза. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017; 94 (4): 4–9.
13. Solopova I.A., Sukhotina I.A., Zhvansky D.S., Ikoeva G.A., Vissarionov S.V., Baidurashvili A.G., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Moshonkina T.R. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy. Neuroscience Letters. 2017; 639: 192–198.
14. Гладченко Д.А., Иванов С.М., Мачуева Е.Н., Пухов А.М., Мусеев С.А., Пискунов И.В., Городничев Р.М. Параметры моторных ответов человека при чрескожной электрической и электромагнитной стимуляции различных сегментов спинного мозга. Ульяновский медико-биологический журнал. 2016; 2: 132–140.
15. Nikou M. Transspinal and transcortical stimulation alter corticospinal excitability and increase spinal output. PLoS One. 2014; 9 (7): 1–12.
16. Jackson A., Mavoori J., Fetzi E.E. Correlations between the same motor cortex cells and arm muscles during a trained task, free behavior, and natural sleep in the macaque monkey. J. Neurophysiol. 2007; 97 (1): 360–374.
17. Seki K., Perlmuter S.I., Fetzi E.E. Task-dependent modulation of primary afferent depolarization in cervical spinal cord of monkeys performing an instructed delay task. J. Neurophysiol. 2009; (1021): 85–99.

## EFFECT OF LONG-TERM ELECTRIC AND SHORT-TERM ELECTROMAGNETIC STIMULATION OF SPINAL CORD ON PARAMETERS OF CAUSED MUSCLE RESPONSE IN HUMANS

L.V. Roshchin, V.V. Markevich, S.M. Ivanov, R.M. Gorodnichev, A.A. Chelnokov

*Velikiye Luki State Academy of Physical Education and Sport, Velikiye Luki, Russia*

e-mail: and-chelnokov@yandex.ru

*Methods of non-invasive electric and electromagnetic stimulation of the spinal cord are used to study sensory-motor regulation of locomotor movements, to develop muscle strength, and to correct motor disorders. However, the influence of electric and electromagnetic stimulation of the spinal cord on the param-*

ters of motor responses caused by transcranial magnetic stimulation (TMS) remain poorly understood. The aim of the study was to analyze the changes in muscle responses caused by TMS of the cerebral cortex, under long-term electric and short-term electromagnetic stimulation of the spinal cord.

**Materials and Methods.** Fourteen healthy males aged 19–23 were enrolled in the experiment. They underwent electric (20 min.) and electromagnetic (10 sec.) stimulation of the spinal cord at T<sub>11</sub>–T<sub>12</sub> region. The amplitude of m. gastrocnemius and m. tibialis anterior motor responses was recorded before and after the stimulation.

**Results.** Long-term percutaneous electric stimulation of the spinal cord resulted in an increase in m. gastrocnemius motor response amplitude, caused by TMS of the cerebral cortex motor zone, within 10 min after the stimulation. The amplitude of the maximum motor response of this muscle before stimulation was 0.196 mV, and 10 minutes after the stimulation it was 0.270 mV ( $p < 0.05$ ). The amplitude of m. tibialis anterior motor responses did not undergo any statistically significant changes and remained practically at the same level as it had been before the electrical stimulation on the lumbar spinal cord thickening. Short-term electromagnetic stimulation of the spinal cord was not accompanied by significant changes in the amplitude of the motor responses of the analyzed muscles.

**Keywords:** induced motor response, electric and electromagnetic stimulation, spinal cord, brain.

## References

1. Gerasimenko Y., Savochin A., Gorodnichev R., Machueva E., Pivovarova E., Semyenov D., Roy R.R., Edgerton V.R. Novel and direct access to the human locomotor spinal circuitry. *J. Neuroscience*. 2010; 30 (10): 3700–3708.
2. Gorodnichev R.M., Pivovarova E.A., Pukhov A.M., Moiseev S.A., Savokhin A.A., Moshonkina T.R., Shcherbakova N.A., Kilimnik V.A., Selionov V.A., Kozlovskaya I.B., Edgerton R., Gerasimenko Yu.P. Chreskozhnaya elektricheskaya stimulyatsiya spinnogo mozga neinvazivnyy sposob aktivatsii generatorov shagatelykh dvizheniy u cheloveka [Percutaneous electrical stimulation of the spinal cord: a non-invasive way to activate the generators of pacing movements in humans]. *Fiziologiya cheloveka*. 2012; 38 (2): 46–56 (in Russian).
3. Yafarova G.G., Militskova A.D., Shul'man A.A., Spiridonova K.N., Bikchentaeva L.M. Vliyanie transkranialnoy magnitnoy stimulyatsii na otvety myshts goleni vyzvannye chreskozhnay elektricheskoy stimulyatsiey spinnogo mozga [The effect of transcranial magnetic stimulation on the responses of the leg muscles caused by percutaneous electric stimulation of the spinal cord]. *Prakticheskaya meditsina*. 2017; 8 (109): 201–205 (in Russian).
4. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A., Moshonkina T., Savochin A., Selionov V., Roy R.R., Lu D.C., Edgerton V.R. Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans. *J. Neurophysiol*. 2015; 113 (3): 834–842.
5. Shcherbakova N.A., Moshonkina T.R., Savokhin A.A., Selionov V.A., Gorodnichev R.M., Gerasimenko Yu.P. Neinvazivnyy metod upravleniya spinal'nyimi lokomotornymi setyami cheloveka [Noninvasive method to control human spinal locomotor systems]. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 1 (42): 73–81 (in Russian).
6. Gerasimenko Y., Moshonkina T., Savochin A., Gad P., Sayenko D., Edgerton V.R., McKinney Z., Gorodnichev R., Puhov A., Selionov V., Shigueva T., Tomilovskaya E., Kozlovskaya I. Integration of sensory, spinal, and volitional descending inputs in regulation of human locomotion. *Journal of Neurophysiology*. 2016; 116 (1): 98–105.
7. Gerasimenko Yu.P., McKinney Z., Saenko D.G., Gad P., Gorodnichev R.M., Grundfest W., Edgerton V.R., Kozlovskaya I.B. Spinalnaya i sensornaya neyromodulyatsiya spinalnykh neyronnykh setey cheloveka [Spinal and sensory neuromodulation of spinal neuronal networks in humans]. *Fiziologiya cheloveka*. 2017; 43 (5): 6–16 (in Russian).
8. Gorodnichev R.M., Belyaev A.G., Pivovarova E.A., Shlyakhtov V.N. Vliyanie elektromagnitnoy stimulyatsii na pokazateli myshechnoy sily [The effect of electromagnetic stimulation on the parameters of muscular strength]. *Fiziologiya cheloveka*. 2014; 40 (1): 76 (in Russian).



9. Yakupov R.N., Balykin Yu.M., Kotova E.Yu., Balykin M.V., Gerasimenko Yu.P. Izmenenie silovykh pokazateley myshts nizhnikh konechnostey pri chreskozhnoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga [Changes in the strength parameters of the lower extremity muscles under percutaneous electric stimulation of the spinal cord]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2015; 4: 99–103 (in Russian).
10. Fedorov S.A., Gorodnichev R.M., Chelnokov A.A. Vliyanie dlitel'noy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga na silovye vozmozhnosti skeletnykh myshts [Effect of prolonged spinal cord electrical stimulation on skeletal muscle strength]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2017; 1: 123–130 (in Russian).
11. Yakupov R.N., Kotova E.Yu., Balykin Yu.M., Mashin V.V., Balykin M.V., Gerasimenko Yu.P. Vliyanie chreskozhnoy elektrostimulyatsii spinnogo mozga i mekhanoterapii na vozбудimost spinal'nykh neyronnykh setey i lokomotornye funktsii patsientov s narusheniyami mozgovogo krovoobrascheniya [Effect of transcutaneous electrical spinal cord stimulation and mechanotherapy on excitability of spinal neural networks and locomotor function in patients with cerebral circulation disorders]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2016; 4: 121–128 (in Russian).
12. Balykin M.V., Yakupov R.N., Mashin V.V., Kotova E.Yu., Balykin Yu.M., Gerasimenko Yu.P. Vliyanie neinvazivnoy elektricheskoy stimulyatsii spinnogo mozga na lokomotornye funktsii patsientov s dvigatel'nymi narusheniyami tsentralnogo geneza [Influence of non-invasive electrical stimulation of the spinal cord on locomotor function of patients with motor disorders of the central genesis]. *Voprosy kurortologii fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury*. 2017; 94 (4): 4–9 (in Russian).
13. Solopova I.A., Sukhotina I.A., Zhvansky D.S., Ikoeva G.A., Vissarionov S.V., Baidurashvili A.G., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Moshonkina T.R. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy. *Neuroscience Letters*. 2017; 639: 192–198.
14. Gladchenko D.A., Ivanov S.M., Machueva E.N., Pukhov A.M., Moiseev S.A., Piskunov I.V., Gorodnichev R.M. Parametry motornykh otvetov cheloveka pri chreskozhnoy elektricheskoy i elektromagnitnoy stimulyatsii razlichnykh segmentov spinnogo mozga [Parameters of motor evoked potentials in humans under transcutaneous electrical and electromagnetic stimulation of different segments of spinal cord]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2016; 2: 132–140 (in Russian).
15. Knikou M. Transspinal and transcortical stimulation alter corticospinal excitability and increase spinal output. *PLoS One*. 2014; 9 (7): 1–12.
16. Jackson A., Mavoori J., Fetz E.E. Correlations between the same motor cortex cells and arm muscles during a trained task, free behavior, and natural sleep in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 2007; 97 (1): 360–374.
17. Seki K., Perlmuter S.I., Fetz E.E. Task-dependent modulation of primary afferent depolarization in cervical spinal cord of monkeys performing an instructed delay task. *J. Neurophysiol.* 2009; (1021): 85–99.

# ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 575

DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14056

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs466639 ГЕНА RXRG С ВОЗРАСТОМ МЕНАРХЕ У ЖЕНЩИН ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ РОССИИ\*

И.В. Пономаренко, Е.А. Решетников, М.И. Чурносков

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,  
г. Белгород, Россия

e-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

*Цель исследования – изучить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs466639 гена RXRG (retinoid X receptor gamma) с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ и рассмотреть регуляторный потенциал этого полиморфизма.*

*Материалы и методы.* Выборка для исследования включала 1613 женщин. Проведено генотипирование ОНП rs466639 гена RXRG.

*Результаты.* Установлена ассоциация аллеля Т ОНП rs466639 гена RXRG с ранним менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ в рамках рецессивной модели ( $p=5,58 \cdot 10^{-9}$ ). Показано важное регуляторное значение данного полиморфизма и сильно сцепленных ( $r^2 \geq 0,8$ ) с ним пяти ОНП, которые находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в головном мозге, жировой, мышечной ткани и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к более чем 25 транскрипционным факторам.

*Выводы.* Полиморфизм rs466639 гена RXRG ассоциирован с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ и имеет значимый регуляторный потенциал.

**Ключевые слова:** возраст менархе, полиморфизм, регуляторный потенциал.

**Введение.** Возраст менархе является одним из важных показателей пубертатного развития женщины, он маркирует начало репродуктивного периода ее жизни и связан с возможными проблемами со здоровьем в ее дальнейшей жизни. Раннее менархе является фактором риска развития у женщины ожирения [1], рака молочной железы [2, 3], сахарного диабета 2-го типа [4], сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6], а позднее менархе связано с повышенным риском развития остеопороза [3, 7], преэклампсии [8].

Близнецовые и семейные исследования свидетельствуют о существенной роли на-

следственных факторов (53–74 %) в становлении менархе [9, 10]. По результатам GWAS (genome-wide association studies) имеется информация об ассоциациях с возрастом менархе более 100 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) [11–17]. Однако следует отметить, что воспроизводимость результатов данных исследований в разных этнотерриториальных популяциях мала. Например, в работе R.J. Delahanty et al. из 37 менархе-значимых ОНП, включенных в репликативное исследование (использовались результаты GWAS возраста менархе, полученные С.Е. Elks et al. [16]), с возрастом менархе у 6929 китайских женщин оказались ассоциированы лишь девять [18]. В исследовании J.A. Ruun et al., проведенном среди 3452 корейских женщин, не выявлено значимых ас-

\* Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ «Изучение генетических факторов менархе у женщин Центрального Черноземья России».

социаций с возрастом менархе 42 ОНП [19], ранее продемонстрировавших данные ассоциации [20]. Из 33 ОНП, ранее показавших ассоциации с возрастом менархе у женщин европейского происхождения [11–14, 20] и включенных в репликативное исследование, С. Tanikawa et al. на выборке из более 15 000 японских женщин значимые ассоциации с возрастом менархе установили только для двух ОНП [3]. В работе А. Yermachenko et al. при репликативном исследовании 53 ОНП у 416 женщин Украины ассоциации с возрастом менархе были выявлены лишь для одного ОНП [21].

Проведение репликативных исследований имеет большое значение в понимании роли отдельных генов-кандидатов в формировании возраста менархе в различных этнических группах, имеющих разную историю формирования (и вследствие этого отличающихся своеобразием генетической структуры населения) и различные внешнесредовые факторы. Следует отметить, что генетические факторы возраста менархе у населения России до настоящего времени не изучены.

Для данного репликативного исследования был отобран полиморфизм rs466639 гена *RXRG*, показавший ранее в трех крупномасштабных исследованиях (в т.ч. двух GWAS) значимые ассоциации с возрастом менархе [16–18]. Следует отметить, что полиморфизм rs466639 гена *RXRG*, связанный с заменой C->T, является сеймсенс-мутацией (не приводит к изменению структуры полипептида). Ген *RXRG* кодирует гамма-рецептор ретиноевой кислоты, являющийся членом семейства ядерных рецепторов ретиноида X. Он потенцирует антипролиферативные эффекты ретиноевой кислоты и имеет большое значение в регуляции транскрипции генов.

**Цель исследования.** Изучить ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с возрастом менархе у русских женщин Центрального Черноземья РФ и рассмотреть регуляторный потенциал этого полиморфизма.

**Материалы и методы.** Выборка для исследования включала 1613 женщин и формировалась на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы

Святителя Иоасафа с 2008 по 2013 г. В выборку входили женщины русской национальности, родившиеся в Центральном Черноземье России и не являвшиеся родственниками. Их средний возраст составил 39,53 года (от 18 до 77 лет).

Информация о возрасте менархе была получена при опросе женщин. Возрастом менархе считался возраст (полных лет) первых менструальных кровянистых выделений от даты рождения. У женщин собиралась информация о возрасте (годе рождения). Исследование проводилось под контролем этического комитета медицинского факультета Белгородского государственного университета. Было получено информированное согласие каждого участника, включенного в исследование.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила ДНК, выделенная из венозной крови обследуемых индивидов. Забор венозной крови производился из локтевой вены в пластиковые пробирки системы Vacutainer® с консервантом ЭДТА (0,5М раствор, pH=8,0) в объеме 5 мл. Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической венозной крови осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Проводилось измерение концентрации и контроль качества полученных образцов ДНК на спектрофотометре Nanodrop 2000 (в работу включались образцы с соотношением A260/A280, равным 1,7–2,0). Коллекция образцов ДНК хранилась при температуре -80 °C.

Генотипирование полиморфизма rs466639 гена *RXRG* проводилось в Центре геномных исследований университета Гонконга на платформе iPLEX масс-спектрометра MassARRAY Analyzer 4 (Sequenom, США). Производился контроль качества генотипирования: показатель call rate (доля определенных генотипов из всех возможных) для полиморфизма rs466639 гена *RXRG* составил 99,69 % при доле правильно определенных генотипов в дублирующих образцах не менее 99,5 % и доли правильных генотипирований в отрицательных контрольных образцах не менее 90 %.

Выполнялась оценка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожи-

даемому согласно равновесию Харди–Вайнберга с использованием  $\chi^2$ -теста. Для изучения ассоциации полиморфизма с возрастом менархе использовался лог-линейный регрессионный анализ. В связи с тем что распределение возраста менархе в исследуемой выборке, оцененное с помощью критерия Шапиро–Уилка, отличалось от нормального, для линейного регрессионного анализа использовались логарифмически трансформированные значения возраста менархе. Проводилось тестирование следующих основных генотипических моделей: аддитивной, рецессивной и доминантной. Расчеты осуществлялись в программе PLINK v. 2.050. При этом в связи со значимым влиянием на возраст менархе года рождения женщины: у женщин более молодого возраста менархе наступало раньше (табл. 1) – год рождения использовался при расчетах в качестве ковариаты (дискретная переменная: 1 – 1930–1960 гг., 2 – 1961–1970 гг., 3 – 1971–1980 гг., 4 – 1981–1990 гг.). Различия по возрасту менархе между женщинами разных возрастных групп оценивались с помощью метода Краскела–Уоллиса.

Оценивался регуляторный потенциал исследуемого полиморфизма с использованием онлайн-программного обеспечения HaploReg (v4.1) [22]: рассматривалось расположение ОНП в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1, эволюционно консервативном регионе, регионе регуляторных мотивов и регионе связывания с регуляторными белками. Изучалась связь полиморфизма (референсного и альтернативного ал-

лелей) с изменением регуляторных мотивов ДНК (аффинность мотива к транскрипционным факторам). Для этого определялась разница между LOD scores альтернативного (alt) и референсного (ref) аллелей [23]: LOD (alt)-LOD (ref). Отрицательное значение этого показателя свидетельствует о повышении аффинности мотива референсным аллелем, и, наоборот, положительное значение демонстрирует связь альтернативного аллеля с повышением аффинности анализируемого мотива ДНК. С использованием программного обеспечения HaploReg (v4.1) определялись ОНП, находящиеся в сильном неравновесии по сцеплению с полиморфизмом rs466639 гена *RXRG*, изучался их регуляторный потенциал. Для оценки неравновесия по сцеплению использовались данные по европейской популяции (EUR) 1000 Genomes Project Phase с заданным порогом силы сцепления  $r^2 \geq 0,8$ .

**Результаты и обсуждение.** Среди 1613 русских жительниц Центрального Черноземья России средний возраст менархе составил  $13,32 \pm 1,28$  года (варьировал от 9 до 17 лет). Раннее менархе (до 12 лет) зарегистрировано у 6,32 % женщин, а позднее (после 14 лет) – у 13,83 % женщин. У 79,85 % менархе наступило в возрасте 12–14 лет. Следует отметить, что возраст менархе зависел от года рождения женщины (табл. 1): у женщин, родившихся в 1930–1960 гг., менархе наступало в более старшем возрасте ( $13,69 \pm 1,38$  года), чем у родившихся позже ( $p < 0,001$ ). Различия по возрасту менархе между группами женщин, родившихся в 1930–1960 и 1981–1990 гг., являлись наибольшими и составляли 0,78 года.

Таблица 1

## Возраст менархе у женщин разных возрастных групп

| Годы рождения | Количество женщин, чел. | Возраст менархе, лет ( $\bar{X} \pm SD$ ) |
|---------------|-------------------------|-------------------------------------------|
| 1930–1960     | 301                     | $13,69 \pm 1,38^*$                        |
| 1961–1970     | 639                     | $13,41 \pm 1,18$                          |
| 1971–1980     | 505                     | $13,11 \pm 1,26$                          |
| 1981–1990     | 168                     | $12,91 \pm 1,34$                          |

**Примечание.** \* – статистически значимые различия с возрастом менархе у женщин, родившихся в другие годы, по критерию Краскела–Уоллиса ( $p < 0,001$ ).

Установлены следующие частоты генотипов по полиморфизму rs466639 гена *RXRG* среди женщин Центрального Черноземья России: СС – 77,55 %, СТ – 20,90 %, ТТ – 1,55 %. Частота минорного аллеля Т составила 0,120. Анализ наблюдаемого распределения генотипов показал его соответствие распределению, ожидаемому согласно закону равновесия Харди–Вайнберга ( $p_{HWE}=0,64$ ).

Выявлены ассоциации (с учетом ковариаты «год рождения») полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с возрастом менархе в рамках рецессивной модели:  $\beta=-0,076\pm0,013$ ;  $p=5,58\cdot10^{-9}$ . У женщин с генотипом ТТ менархе наблюдалось в возрасте  $12,88\pm1,61$  года, что на 0,44 года раньше, чем у индивидуумов, имеющих генотипы СС и СТ по данному полиморфизму ( $13,32\pm1,28$  года). По другим рассматриваемым генетическим моделям (аддитивная и доминантная) ассоциации были статистически незначимыми ( $p>0,05$ ).

В ранее проведенных исследованиях показаны ассоциации полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с возрастом менархе как среди женщин европеоидной расы [16, 17], так и среди женщин Китая [18]. При этом следует отметить, что в этих работах, как и в нашем исследовании, с ранним менархе ассоциирован аллель Т. Однако в работах E.W. Demerath et al. (афроамериканцы) [15], J.A. Ryun et al. (корейская популяция) [19], С. Tanikawa et al. (японская популяция) [3] не выявлено значимых ассоциаций данного полиморфизма с возрастом менархе. Не установлена его вовлеченность в формирование возраста менархе и у женщин Украины [21].

С использованием онлайн-программы HaploReg (v4.1) выявлено, что полиморфизм rs466639 гена *RXRG* находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 12 тканях, в т.ч. в таких патогенетически значимых для формирования менархе органах и тканях, как различные отделы головного мозга, яичники, жировая ткань, мышечная ткань, печень и др. Установлено, что данный полиморфизм расположен в регионе регуляторных мотивов ДНК, являющихся сайтами связывания с тремя транскрипционными факторами (TFs): Foxa\_disc3, GR\_disc5, YY1\_known4. Различия между LOD scores аллелей Т (alt) и С (ref)

составляют -12,0, -12,0 и -9,2 для Foxa\_disc3, GR\_disc5, YY1\_known4 соответственно. Таким образом, аллель Т полиморфизма rs466639 гена *RXRG*, ассоциированный с ранним менархе, существенно снижает аффинность к транскрипционным факторам Foxa\_disc3, GR\_disc5, YY1\_known4. Следует отметить, что данные факторы транскрипции играют существенную роль в регуляции процессов клеточного цикла (апоптоза, пролиферации, клеточной дифференцировки и др.), что имеет большое значение для пубертатного развития и формирования менархе [24].

Установлено, что полиморфизм rs466639 гена *RXRG* находится в неравновесии по сцеплению ( $r^2\geq0,8$ ) с пятью ОНП, имеющими большое регуляторное значение: rs3767357 ( $r^2=0,98$ ), rs3767347 ( $r^2=1,00$ ), rs77182452 ( $r^2=0,98$ ), rs79627842 ( $r^2=0,98$ ), rs77875554 ( $r^2=0,98$ ). Так, полиморфизм rs3767347 расположен в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в жировой и мышечной тканях, и регионе двух регуляторных мотивов (AIRE, p300). Другие четыре ОНП находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в головном мозге, и регионе 11 (к транскрипционным факторам Foxa\_disc1, Foxa\_known1, Foxj1\_1, Myc\_disc5, Nanog\_disc, Pou2f2\_disc1, Pou2f2\_known, Pou3f2\_3, Pou3f3, Pou5f1\_disc1, Pou5f1\_known, Sox\_4, TATA\_disc9, TCF12\_disc2), 3 (Hbp1, Pitx2, Sox), 7 (Cart1, Isl2, Nkx2\_4, Pou1f1\_1, Pou2f2\_known, Pou5f1\_disc2, Sox\_3) и 4 (Irf\_known, Nanog\_disc2, Pou2f2\_known1, ZNF263\_disc1) регуляторных мотивов соответственно. Таким образом, сильно сцепленные с полиморфизмом rs466639 гена *RXRG* ОНП имеют существенный регуляторный потенциал – находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в патогенетически значимых для менархе органах и тканях (головной мозг, жировая и мышечная ткань), и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к более чем 25 транскрипционным факторам.

Согласно материалам базы данных GeneCards: The Human Gene Database (<http://www.genecards.org/>) гамма-рецептор ретиноевой кислоты (*RXRG*), взаимодействуя с 9-цис-ретиноевой кислотой, а также с другими ядерными рецепторами (рецептор вита-

мина D, гормоны щитовидной железы и др.), образует гетеродимеры, участвующие в регуляции транскрипционной активности генов, вовлеченные в различные важные для организма биологические процессы (апоптоз, клеточная дифференцировка, сигнальный путь адипоцитокинов и др.). Это может иметь существенное значение в пубертатном развитии организма и в т.ч. в формировании менархе [24]. На важную роль сигнального пути ретиноевой кислоты в формировании менархе указывается и в работе J.R. Perry et al. [17].

**Закключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования установлены ассоциации аллеля T полиморфизма rs466639 гена *RXRG* с ранним менархе у женщин Центрального Черноземья России. Выявлено, что полиморфизм rs466639 находится в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 12 патогенетически значимых для формирования менархе органах и тканях (различные отделы головного мозга, яичники, жировая ткань,

мышечная ткань, печень и др.), а аллель T полиморфизма rs466639 снижает аффинность к транскрипционным факторам *Foxa\_disc3*, *GR\_disc5*, *YY1\_known4*. Установлен существенный регуляторный потенциал сильно сцепленных ( $r^2 \geq 0,8$ ) с полиморфизмом rs466639 гена *RXRG* пяти ОНП: они находятся в регионе гистонов, маркирующих энхансеры в головном мозге, жировой и мышечной тканях, и влияют на аффинность регуляторных мотивов ДНК к более чем 25 транскрипционным факторам.

Дальнейшие исследования молекулярно-генетических основ формирования возраста менархе среди населения России позволят установить ОНП, ассоциированные с менархе, в различных этнотерриториальных группах РФ и использовать их при изучении генетических факторов, лежащих в основе развития менархе-ассоциированных заболеваний (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз и др.).

## Литература

1. Guo X., Ji C. Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2011; 24 (5): 451–458.
2. Leung A.W.H., Mak J., Cheung P.S.Y., Epstein R.J. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detection and Prevention*. 2008; 32 (2): 156–161.
3. Tanikawa C., Okada Y., Takahashi A., Oda K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y., Matsuda K. Genome Wide Association Study of Age at Menarche in the Japanese Population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e63821. DOI: 10.1371/journal.pone.0063821.
4. Dreyfus J.G., Lutsey P.L., Huxley R., Pankow J.S., Selvin E., Fernández-Rhodes L., Franceschini N., Demerath E.W. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2012; 55 (9): 2371–2380.
5. Feng Y., Hong X., Wilker E., Li Z., Zhang W., Jin D., Liu X., Zang T., Xu X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008; 196 (2): 590–597.
6. Trikudanathan S., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Seely E.W., Murabito J.M., Fox C.S. Association of female reproductive factors with body composition: the framingham heart study. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (1): 236–244.
7. Ho A.Y.Y., Kung A.W.C. Determinants of peak bone mineral density and bone area in young women. *J. Bone Min Metab*. 2005; 23: 470–475. DOI: 10.1007/s00774-005-0630-7.
8. Rudra C.L., Williams M.A. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21: 200–205.
9. Kaprio J., Rimpela A., Winter T., Viken R.J., Rimpela M., Rose R.J. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol*. 1995; 67: 739–753.
10. Chie W.C., Liu Y.H., Chi J. Predictive factors for early menarche in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc*. 1997; 96: 446–450.
11. Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen B., Bingham S.A., Brage S., Smith G.D., Ekelund U. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat. Genet*. 2009; 41: 729–733.

12. He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Paré G., Hankinson S.E., Chanock S.J., Ridker P.M., Hunter D.J., Chasman D.I. Genome-wide association studies identify novel loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat. Genet.* 2009; 41: 724–728.
13. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T., Holm H., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H., Jonsson T., Alexandersen P., Feenstra B., Boyd H.A. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat. Genet.* 2009; 41: 734–738.
14. Perry J.R.B., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F., Smith A.V., Aspelund T., Bandinelli S., Boerwinkle E. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat. Genet.* 2009; 41: 648–650.
15. Demerath E.W., Liu C.-T., Franceschini N., Chen G., Palmer J.R., Smith E.N., Chen C.T.L., Ambrosone C.B., Arnold A.M., Bandera E.V. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol. Genet.* 2013; 22: 3329–3346. DOI: 10.1093/hmg/ddt181.
16. Elks C.E., Perry J.R.B., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C., Lunetta K.L., Visser J.A., Byrne E.M., Cousminer D.L. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 2010; 42: 1077–1085.
17. Perry J.R., Day F., Elks C.E. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature.* 2014; 514 (7520): 92–97. DOI: 10.1038/nature13545.
18. Delahanty R.J., Beeghly-Fadiel A., Long J.R. Evaluation of GWAS-identified genetic variants for age at menarche among Chinese women. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1135–1143. DOI: 10.1093/humrep/det011.
19. Pyun J.A., Kim S., Cho N.H., Koh I., Lee J.Y., Shin C. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause.* 2014; 21: 522–529. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7.
20. He C., Kraft P., Buring J.E., Chen C., Hankinson S.E., Paré G., Chanock S., Ridker P.M., Hunter D.J. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* 2010; 128: 515–527.
21. Yermachenko A., Dvornyk V. UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females. *Gene.* 2016; 590 (1): 85–89.
22. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: 877–881.
23. Ward L.D., Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research.* 2012; 40 (Database issue): 930–934. DOI: 10.1093/nar/gkr917.
24. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73–88. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.002.

## ASSOCIATION OF POLYMORPHISM (rs466639) IN GENE RXRG WITH AGE AT MENARCHE IN WOMEN OF CENTRAL BLACK EARTH REGION (RUSSIA)

I.V. Ponomarenko, E.A. Reshetnikov, M.I. Churnosov

*Belgorod National Research University, Belgorod, Russia*

e-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

*The objective of the trial is to study the association of single nucleotide polymorphism (SNP) rs466639 in gene RXRG (retinoid X receptor gamma) with the age at menarche in Russian women living in the Central Black Earth Region of the Russian Federation and the regulatory potential of this polymorphism.*

*Materials and Methods.* The sample for the research study included 1613 women. The authors conducted genotyping of SNP (rs466639) in gene RXRG.

*Results.* The association of T SNP (rs466639) allele in gene RXRG with early menarche in Russian women living in the Central Black Earth Region of the Russian Federation was established under the recessive model ( $p=5,58 \cdot 10^{-9}$ ). The authors showed the important regulatory value of this polymorphism and five strongly linked SNPs ( $r^2 \geq 0.8$ ) located in the histone area that mark enhancers in the brain, adipose tissue, muscle tissue and affect the affinity of regulatory DNA motifs to more than 25 transcription factors.

*Conclusion. The polymorphism (rs466639) in gene RXRG is associated with age at menarche in Russian women living in the Central Black Earth Region of the Russian Federation; it also has a significant regulatory potential.*

*Keywords: age at menarche, polymorphism, regulatory potential.*

## References

1. Guo X., Ji C. Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2011; 24 (5): 451–458.
2. Leung A.W.H., Mak J., Cheung P.S.Y., Epstein R.J. Evidence for a programming effect of early menarche on the rise of breast cancer incidence in Hong Kong. *Cancer Detection and Prevention*. 2008; 32 (2): 156–161.
3. Tanikawa C., Okada Y., Takahashi A., Oda K., Kamatani N., Kubo M., Nakamura Y., Matsuda K. Genome Wide Association Study of Age at Menarche in the Japanese Population. *PLoS ONE*. 2013; 8 (5): e63821. DOI: 10.1371/journal.pone.0063821.
4. Dreyfus J.G., Lutsey P.L., Huxley R., Pankow J.S., Selvin E., Fernández-Rhodes L., Franceschini N., Demerath E.W. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia*. 2012; 55 (9): 2371–2380.
5. Feng Y., Hong X., Wilker E., Li Z., Zhang W., Jin D., Liu X., Zang T., Xu X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008; 196 (2): 590–597.
6. Trikudanathan S., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., Seely E.W., Murabito J.M., Fox C.S. Association of female reproductive factors with body composition: the framingham heart study. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (1): 236–244.
7. Ho A.Y.Y., Kung A.W.C. Determinants of peak bone mineral density and bone area in young women. *J. Bone Min Metab*. 2005; 23: 470–475. DOI: 10.1007/s00774-005-0630-7.
8. Rudra C.L., Williams M.A. BMI as a modifying factor in the relations between age at menarche, menstrual cycle characteristics, and risk of preeclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 21: 200–205.
9. Kaprio J., Rimpela A., Winter T., Viken R.J., Rimpela M., Rose R.J. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol*. 1995; 67: 739–753.
10. Chie W.C., Liu Y.H., Chi J. Predictive factors for early menarche in Taiwan. *J. Formos Med. Assoc*. 1997; 96: 446–450.
11. Ong K.K., Elks C.E., Li S., Zhao J.H., Luan J., Andersen B., Bingham S.A., Brage S., Smith G.D., Ekelund U. Genetic variation in LIN28B is associated with the timing of puberty. *Nat. Genet*. 2009; 41: 729–733.
12. He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Paré G., Hankinson S.E., Chanock S.J., Ridker P.M., Hunter D.J., Chasman D.I. Genome-wide association studies identify novel loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat. Genet*. 2009; 41: 724–728.
13. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T., Holm H., Olafsdottir E.J., Olafsdottir G.H., Jonsson T., Alexandersen P., Feenstra B., Boyd H.A. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche. *Nat. Genet*. 2009; 41: 734–738.
14. Perry J.R.B., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F., Smith A.V., Aspelund T., Bandinelli S., Boerwinkle E. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche. *Nat. Genet*. 2009; 41: 648–650.
15. Demerath E.W., Liu C.-T., Franceschini N., Chen G., Palmer J.R., Smith E.N., Chen C.T.L., Ambrosone C.B., Arnold A.M., Bandera E.V. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum Mol. Genet*. 2013; 22: 3329–3346. DOI: 10.1093/hmg/ddt181.
16. Elks C.E., Perry J.R.B., Sulem P., Chasman D.I., Franceschini N., He C., Lunetta K.L., Visser J.A., Byrne E.M., Cousminer D.L. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat. Genet*. 2010; 42: 1077–1085.
17. Perry J.R., Day F., Elks C.E. Parent-of-origin specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature*. 2014; 514 (7520): 92–97. DOI: 10.1038/nature13545.
18. Delahanty R.J., Beeghly-Fadiel A., Long J.R. Evaluation of GWAS-identified genetic variants for age at menarche among Chinese women. *Hum Reprod*. 2013; 28: 1135–1143. DOI: 10.1093/humrep/det011.



19. Pyun J.A., Kim S., Cho N.H., Koh I., Lee J.Y., Shin C. Genome-wide association studies and epistasis analyses of candidate genes related to age at menarche and age at natural menopause in a Korean population. *Menopause*. 2014; 21: 522–529. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182a433f7.
20. He C., Kraft P., Buring J.E., Chen C., Hankison S.E., Pare G., Chanock S., Ridker P.M., Hunter D.J. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum. Genet.* 2010; 128: 515–527.
21. Yermachenko A., Dvornyk V. UGT2B4 previously implicated in the risk of breast cancer is associated with menarche timing in Ukrainian females. *Gene*. 2016; 590 (1): 85–89.
22. Ward L.D., Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44: 877–881.
23. Ward L.D., Kellis M. HaploReg: a resource for exploring chromatin states, conservation, and regulatory motif alterations within sets of genetically linked variants. *Nucleic Acids Research*. 2012; 40 (Database issue): 930–934. DOI: 10.1093/nar/gkr917.
24. Plant T.M. Neuroendocrine control of the onset of puberty. *Front Neuroendocrinol.* 2015; 38: 73–88. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.04.002.

УДК 615.837.7: 615.246.2: 615.015.35  
DOI 10.23648/UMBJ.2018.30.14057

## ИЗУЧЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ГЛИНЫ ЛЕЧЕБНОЙ «УНДОРОВСКОЙ»\*

А.Е. Кормишина<sup>1</sup>, П.Г. Мизина<sup>2</sup>, Е.В. Слесарева<sup>1</sup>, Т.И. Кузнецова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений», г. Москва, Россия

e-mail: allkorm@mail.ru

*Цель работы* – изучить минералогический состав, микробиологическую чистоту глины лечебной «Ундоровской» для решения вопроса о ее дальнейшем использовании в качестве энтеросорбента.

*Материалы и методы.* Минералогический состав изучали с помощью рентгенофлуоресцентного спектрометра ThermoNiton FXL (Thermoscientific, США) со встроенным программным обеспечением. Исследование микробиологической чистоты проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII, ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота», тесты на острую и субхроническую токсичность – в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Principles of Good Laboratory Practice) и Приказом Минздравсоцразвития РФ № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики».

*Результаты.* Содержание тяжелых металлов, а также микробиологическая чистота глины лечебной «Ундоровской» соответствуют всем требованиям действующей нормативной документации. По результатам тестов на острую и субхроническую токсичность рассчитана доза, не вызывавшая гибели подопытных животных при однократном введении в желудок. Приведены динамика массы тела, оценка поведенческих реакций в рамках теста «Открытое поле» при введении различных доз, гематологические и биохимические показатели крови. Рассчитаны значения массовых коэффициентов внутренних органов, проведено их гистологическое исследование.

*Выводы.* Изложенные результаты исследования минералогического состава и микробиологической чистоты свидетельствуют, что исследуемый объект может изучаться в тестах *in vivo* на лабораторных животных. При однократном и длительном введении (субхронический эксперимент) глина лечебная «Ундоровская» в дозах 3000, 6000, 8000, 10 000 мг/кг не оказывает токсического воздействия на организм мышей (самцов и самок) и не вызывает патологических изменений внутренних органов (печени, желудка, кишечника).

**Ключевые слова:** глина лечебная «Ундоровская», минералогический состав, микробиологическая чистота, безопасность.

**Введение.** На сегодняшний момент детоксикация организма с помощью метода энтеросорбции является как самостоятельным методом лечения энтеральных интоксикаций, так и входит в состав комплексной терапии при различных заболеваниях (ОРВИ, расстройствах пищеварения, кишечных инфекциях, отравлениях токсическими веществами, аллергических заболеваниях) [1]. В отличие от инвазивных методов энтеросорбция основана на пероральном приеме лекарственных средств, способных адсорбировать в пищеварительном тракте токсические вещества эн-

до- и экзогенного происхождения. Она является одним из наиболее эффективных и безопасных методов [2].

В России зарегистрировано 14 фармацевтических субстанций, на основе которых создано 32 лекарственных препарата с адсорбционным действием [3]. Тем не менее не все из них нашли широкое применение в клинической практике, поэтому проблема поиска новых лекарственных средств с энтеросорбционными свойствами остается актуальной. Достаточно перспективным в этом отношении является минеральное сырье, а именно глины. Они обладают хорошим адсорбционным действием, а также имеют множество лечебно-профилактических эффектов, обу-

\* Работа выполнена в рамках научно-образовательного комплекса «ВИЛАР – УлГУ», договор № 98 от 24.06.2015.

словленных физико-химическими свойствами и строением составляющих глины минералов [4]. Наряду с изучением специфических физико-химических и технологических характеристик субстанции энтеросорбционного действия, внедрение современных энтеросорбентов в клиническую практику предполагает обязательное детальное изучение их специфической фармакологической активности и безопасности на этапе экспериментальных доклинических исследований [5].

**Цель исследования.** Изучить безопасность глины лечебной «Ундоровской» для решения вопроса о дальнейшем её использовании в качестве энтеросорбента.

**Материалы и методы.** В качестве объекта исследования нами была использована глина лечебная «Ундоровская» (ТУ 9369-002-02590678-2006). Образцы представляли собой тончайший мелкодисперсный порошок серого цвета. Для регистрации обзорных спектров рентгеновской флуоресценции и количественного элементного анализа применяли программно-аналитический комплекс на основе портативного рентгенофлуоресцентного спектрометра ThermoNiton FXL (США) со встроенным программным обеспечением. Пределы обнаружения рассчитаны с доверительным интервалом 99,7 % (3-сигма) для каждого элемента, со временем анализа 60 с на каждом фильтре. Исследования микробиологической чистоты проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII, ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота».

Эксперименты на животных проведены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986).

Исследование острой токсичности проведено на 80 половозрелых белых неинбредных мышах обоего пола с массой тела 20–24 г, которые были рандомизированы на контрольную и четыре опытные группы. Каждая группа состояла из равного количества

самцов и самок. Все испытуемые животные содержались в идентичных условиях.

Глину лечебную «Ундоровскую» вводили в виде 12, 24, 32, 40 % суспензии подопытным животным внутрижелудочно однократно в дозах 3000, 6000, 8000, 10 000 мг/кг соответственно. Контрольные мыши получали эквивалентные объемы воды очищенной.

При изучении субхронической токсичности глину лечебную «Ундоровскую» вводили в течение 14 дней [6, 7]. У подопытных животных ежедневно изучали общее состояние. Динамику массы тела оценивали относительно исходной на 3, 7, 10, 14-е сут. Оценку эмоционально-поведенческой реактивности мышей проводили при помощи теста «Открытое поле» (ОП) [8, 9].

Исследование гематологических показателей включало подсчет количества эритроцитов и лейкоцитов в полуавтоматическом гематологическом анализаторе (Hospitex diagnostics, Италия). Определение биохимических показателей крови проводили с помощью биохимического анализатора (Hospitex diagnostics, Италия) с использованием стандартных биохимических наборов производства ЗАО «Диакон-ДС» (Россия).

В конце субхронического эксперимента определяли абсолютную и относительную массу внутренних органов экспериментальных животных. Патоморфологические исследования проводили при макро- и микроскопическом исследовании внутренних органов: печени, фундального отдела желудка, тощей и ободочной кишок мышей. Для этого их фиксировали в 10 % растворе формалина. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и оценивали с помощью светового микроскопа (Carl Zeiss Primo Star, Германия) при увеличении  $\times 150$ .

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета IBM SPSS, Statistics Version 20. При этом использовали методы описательной статистики, t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными критериями. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Минералогический состав глины «Ундоровской» представлен в табл. 1. Свинец, цинк, медь, ко-

балът, кадмий и марганец включены в список тяжелых металлов. Содержание их в глине лечебной «Ундоровской» – в пределах нормы [10]. Результаты теста «Микробиологическая чистота глины «Ундоровской» представлены в табл. 2.

Таким образом, по микробиологической чистоте глина голубая «Ундоровская» отвечает требованиям ГФ XIII, ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота».

Результаты теста на острую токсичность показали, что внутрижелудочное введение препарата во всех испытанных дозах (от 3000

до 10 000 мг/кг) при однократном введении не привело к гибели мышей. При однократном введении в желудок мышам исследуемых доз препарата в первые 8 ч непрерывного наблюдения поведенческо-физиологические реакции животных находились в пределах нормы: внешний вид, состояние шерстного покрова и видимых слизистых оболочек удовлетворительные, координация движений, частота мочеиспускания и окраска мочи нормальные. Отмечалась адинамия и повышенный груминг у мышей, получавших суспензию в дозах 8000 и 10 000 мг/кг.

Таблица 1

### Минералогический состав глины лечебной «Ундоровской»

| Наименование элемента | Концентрация, г/кг |
|-----------------------|--------------------|
| Mg                    | 5,719±0,002        |
| Ca                    | 178,145±0,002      |
| S                     | 4,654±0,001        |
| Al                    | 18,011±0,003       |
| Fe                    | 15,270±0,001       |
| K                     | 10,488±0,002       |
| Ti                    | 0,011±0,004        |
| Mn                    | 0,376±0,002        |
| Sr                    | 0,145±0,001        |
| Zn                    | 0,054±0,004        |
| V                     | 0,027±0,006        |

Таблица 2

### Микробиологическая чистота образцов глины

| Определяемые показатели              | Результаты исследований глины лечебной «Ундоровской» | Норматив    | НД на методы исследований     |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| Общее число аэробных бактерий, КОЕ/г | $<1 \times 10^1$                                     | не более 10 | ГФ XIII,<br>ОФС.1.2.4.0002.15 |
| Общее число грибов, КОЕ/г            | $<1 \times 10^6$                                     | не более 10 |                               |
| Сем. Enterobacteriaceae в 1 г        | не обнаружены                                        | не более 10 |                               |
| St. aureus в 1 г                     | не обнаружены                                        | отсутствие  |                               |
| E. coli в 1 г                        | не обнаружены                                        | отсутствие  |                               |
| Ps. aeruginosa в 1 г                 | не обнаружены                                        | отсутствие  |                               |
| B. cereus в 1 г                      | не обнаружены                                        | отсутствие  |                               |
| Salmonella в 1 г                     | не обнаружены                                        | не более 10 |                               |

На следующие сутки у мышей, которым вводили суспензию в максимальной дозировке (10 000 мг/кг), было отмечено уплотнение фекалий. Болюсы некоторое время не отходили от анального отверстия. Указанные симптомы проходили на 2-е сут самостоятельно. Следует отметить, что при этом не наблюдались признаки болевой реакции.

В течение субхронического эксперимента препарат не влиял на поведенческие реакции животных, получавших глину в дозах 3000, 6000, 8000, 10 000 мг/кг. Реакции были в пределах физиологической нормы. Наблюдали незначительное уплотнение консистенции фекалий. В течение всего субхронического эксперимента масса тела мышей, получавших препарат в дозах 3000, 6000, 8000, 10 000 мг/кг, достоверно не отличалась от контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

При изучении поведения животных в тесте «Открытое поле» в условиях субхронического эксперимента в первый день до и после введения препарата наблюдалась схожая картина: сразу после помещения в камеру – непродолжительная реакция замирания, затем – активное ориентировочно-исследовательское поведение. Следует отметить ярко выраженный «норковый рефлекс» и умеренную эмоциональность, характеризующую небольшими эпизодами короткого груминга, нечастыми актами дефекации. На 14-й день наблюдения тест «Открытое поле» был про-

веден повторно. Отмечалось преобладание горизонтальной двигательной активности по периферии камеры, эпизоды выхода в центр камеры и заглядывание в «норки». Эмоциональность животных также была умеренной. Показатели животных контрольной и экспериментальной групп достоверно не отличались ( $p = 0,796$ ) (рис. 1, 2).

Гематологические показатели крови оценивали у мышей, которым вводили глину в дозах 6000, 8000, 10 000 мг/кг, и группы контроля (табл. 4).

Введение препарата в течение 14 дней в высоких дозах не вызвало достоверных изменений биохимических показателей мышей (табл. 5).

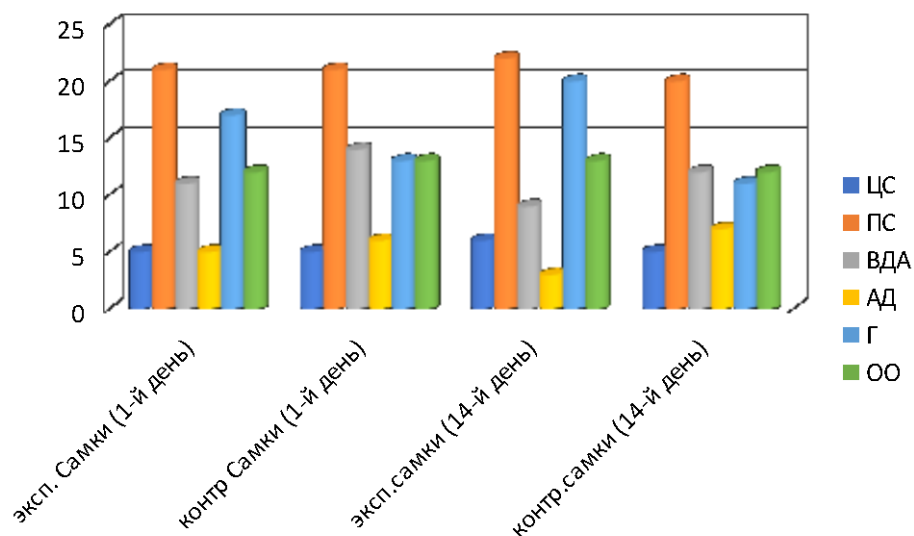
Рассчитаны значения массовых коэффициентов [11] печени, желудка (фундальный отдел), тонкого (тощая кишка) и толстого кишечника (ободочная кишка) мышей в опытных группах (табл. 6).

Было проведено гистологическое исследование внутренних органов животных контрольной и всех опытных групп. Строение стенки желудка животных соответствует норме: слизистая оболочка имеет типичное строение, выстлана железистым призматическим эпителием с хорошо выраженными желудочными ямками. Собственные железы желудка развиты правильно. Мышечная оболочка трехслойная, без особенностей (рис. 3).

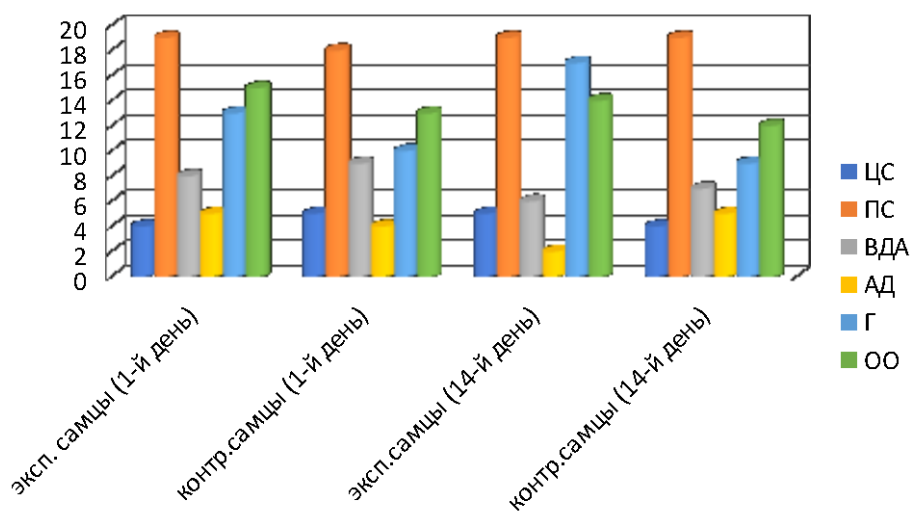
Таблица 3

Динамика массы тела мышей в течение субхронического эксперимента, г

| Дозы введенного препарата, мг/кг | Сроки исследования, сут |            |            |            |            |
|----------------------------------|-------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                                  | 1-е                     | 3-и        | 7-е        | 10-е       | 14-е       |
| 3000                             | 22,00±0,26              | 22,20±0,27 | 22,30±0,32 | 22,80±0,31 | 23,60±0,29 |
| 6000                             | 21,70±0,35              | 21,90±0,36 | 22,70±0,29 | 23,0±0,3   | 23,60±0,29 |
| 8000                             | 21,90±0,84              | 22,2±0,6   | 22,7±0,2   | 23,20±0,19 | 23,70±0,16 |
| 10 000                           | 21,60±0,95              | 21,80±0,96 | 22,40±0,29 | 22,80±0,28 | 23,40±0,29 |
| Контроль, вода                   | 21,70±0,36              | 21,80±0,36 | 23,90±0,44 | 22,80±0,31 | 23,4±0,3   |



**Рис. 1.** Количество форм поведения самок мышей в субхроническом эксперименте при введении внутривентрикулярно глины лечебной «Ундоровской» в дозе 10 000 мг/г  
(ЦС – пересечение секторов в центральном секторе камеры, ПС – пересечение секторов в периферической части, ВДА – вертикальная двигательная активность, АД – акты дефекации, Г – груминг, ОО – обследование отверстий)



**Рис. 2.** Количество форм поведения самцов мышей в субхроническом эксперименте при введении внутривентрикулярно глины лечебной «Ундоровской» в дозе 10 000 мг/г  
(ЦС – пересечение секторов в центральном секторе камеры, ПС – пересечение секторов в периферической части, ВДА – вертикальная двигательная активность, АД – акты дефекации, Г – груминг, ОО – обследование отверстий)

Таблица 4

**Гематологические показатели животных в субхроническом эксперименте при введении глины лечебной «Уноровской» в дозах 8000 и 10 000 мг/кг (n=80)**

| Группа животных     | При введении дозы 8000 мг/кг                        |                      |                                                         |                      | При введении дозы 10 000 мг/кг                      |                      |                                                         |                      |
|---------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
|                     | Абсолютное число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ |                      | Абсолютное число эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$ |                      | Абсолютное число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ |                      | Абсолютное число эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$ |                      |
|                     | до введения                                         | в конце эксперимента | до введения                                             | в конце эксперимента | до введения                                         | в конце эксперимента | до введения                                             | в конце эксперимента |
| Контр., самки       | 5,0 $\pm$ 0,2                                       | 5,0 $\pm$ 0,3        | 5,7 $\pm$ 0,2                                           | 5,7 $\pm$ 0,1        | 5,1 $\pm$ 0,3                                       | 5,1 $\pm$ 0,4        | 5,7 $\pm$ 0,1                                           | 5,6 $\pm$ 0,2        |
| Эксперимент., самки | 5,1 $\pm$ 0,3                                       | 5,1 $\pm$ 0,4        | 5,7 $\pm$ 0,5                                           | 5,7 $\pm$ 0,4        | 5,0 $\pm$ 0,3                                       | 5,1 $\pm$ 0,3        | 5,6 $\pm$ 0,4                                           | 5,6 $\pm$ 0,5        |
| Контр., самцы       | 5,2 $\pm$ 0,2                                       | 5,2 $\pm$ 0,1        | 6,0 $\pm$ 0,1                                           | 6,0 $\pm$ 0,2        | 5,2 $\pm$ 0,3                                       | 5,2 $\pm$ 0,2        | 6,0 $\pm$ 0,3                                           | 6,0 $\pm$ 0,5        |
| Эксперимент., самцы | 5,2 $\pm$ 0,3                                       | 5,2 $\pm$ 0,2        | 6,0 $\pm$ 0,2                                           | 6,0 $\pm$ 0,2        | 5,2 $\pm$ 0,3                                       | 5,2 $\pm$ 0,2        | 5,9 $\pm$ 0,3                                           | 5,9 $\pm$ 0,3        |

Таблица 5

**Биохимические показатели сыворотки крови мышей, получавших глину «Уноровскую» в дозах 6000, 8000 и 10 000 мг/кг в субхроническом эксперименте**

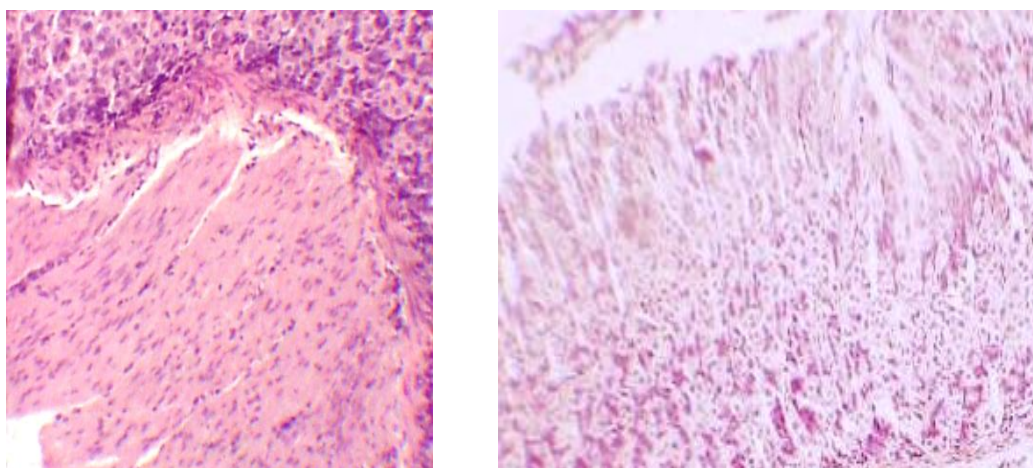
| Показатели               | Группы/дозы, мг/кг |                   |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                          | 6000               |                   | 8000              |                   | 10 000            |                   | контроль          |                   |
|                          | самцы              | самки             | самцы             | самки             | самцы             | самки             | самцы             | самки             |
| АЛТ, Ед/л                | 51,0 $\pm$ 5,0     | 48,0 $\pm$ 2,4    | 50,0 $\pm$ 4,0    | 49,0 $\pm$ 3,7    | 51,0 $\pm$ 5,0    | 49,0 $\pm$ 4,4    | 51,0 $\pm$ 5,2    | 49,0 $\pm$ 2,1    |
| АСТ, Ед/л                | 115,0 $\pm$ 10,0   | 120,0 $\pm$ 11,3  | 117,0 $\pm$ 15,6  | 120,0 $\pm$ 13,3  | 117,0 $\pm$ 11,3  | 121,0 $\pm$ 12,0  | 118,0 $\pm$ 14,3  | 120,0 $\pm$ 13,2  |
| ЛДГ, Ед/л                | 1796,0 $\pm$ 25,4  | 1967,0 $\pm$ 23,8 | 1789,0 $\pm$ 19,0 | 1899,0 $\pm$ 24,2 | 1795,0 $\pm$ 21,5 | 1900,0 $\pm$ 21,7 | 1807,0 $\pm$ 19,0 | 1978,0 $\pm$ 20,0 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л | 329,0 $\pm$ 9,0    | 323,0 $\pm$ 8,8   | 331,0 $\pm$ 7,9   | 329,0 $\pm$ 9,3   | 330,0 $\pm$ 9,0   | 327,0 $\pm$ 7,8   | 330,0 $\pm$ 8,3   | 326,0 $\pm$ 7,9   |
| Мочевина, мкмоль/л       | 7,1 $\pm$ 0,9      | 7,0 $\pm$ 0,4     | 7,1 $\pm$ 0,5     | 7,1 $\pm$ 0,6     | 7,0 $\pm$ 0,3     | 7,1 $\pm$ 0,5     | 7,1 $\pm$ 0,4     | 7,1 $\pm$ 0,2     |
| Креатинин, мкмоль/л      | 65,0 $\pm$ 2,4     | 69,3 $\pm$ 3,0    | 68,6 $\pm$ 2,9    | 71,0 $\pm$ 3,1    | 56,4 $\pm$ 2,5*   | 58,7 $\pm$ 2,1*   | 70,7 $\pm$ 4,2    | 71,4 $\pm$ 3,4    |

**Примечание.** \* – различие достоверно при  $p < 0,001$  для показателей контрольной и экспериментальных групп.

Таблица 6

**Абсолютная масса внутренних органов мышей (n=80)**

| Исследованные органы       | Группы/дозы, мг/кг |                   |                   |                   |
|----------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                            | 6000               | 8000              | 10 000            | контроль          |
|                            | Масса органа, г    |                   |                   |                   |
| Печень                     | 1,959 $\pm$ 0,300  | 1,964 $\pm$ 0,300 | 1,962 $\pm$ 0,200 | 1,959 $\pm$ 0,100 |
| Желудок (фундальный отдел) | 0,666 $\pm$ 0,070  | 0,667 $\pm$ 0,060 | 0,669 $\pm$ 0,090 | 0,667 $\pm$ 0,090 |
| Тощая кишка                | 2,161 $\pm$ 0,100  | 2,162 $\pm$ 0,300 | 2,161 $\pm$ 0,100 | 2,163 $\pm$ 0,300 |
| Ободочная кишка            | 1,318 $\pm$ 0,300  | 1,316 $\pm$ 0,200 | 1,317 $\pm$ 0,200 | 1,316 $\pm$ 0,300 |

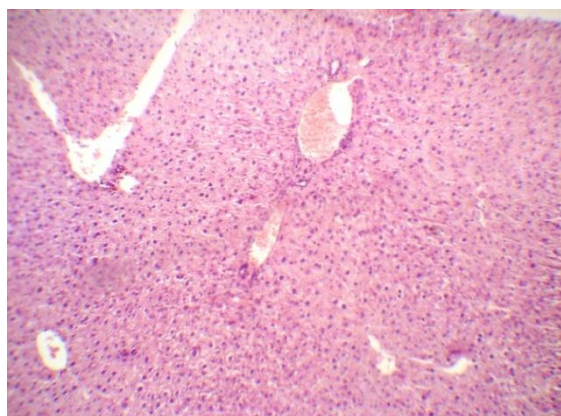


**Рис. 3.** Микроскопическое строение мышечной оболочки желудка животных, получавших глину «Ундоровскую» в концентрации 10 000 мг/кг в течение 14 дней. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 150$

В тощей кишке ворсинки слизистой оболочки высокие, покрыты каемчатым эпителием без видимых дефектов. Количество бокаловидных клеток незначительно. Крипты узкие, глубокие, на дне в эпителии фигуры митоза. Мышечная оболочка относительно тонкая, включает в себя внутренний циркулярный и наружный продольный слои, разделенные тонкой прослойкой соединительной ткани. Слизистая толстой кишки выстлана однорядным призматическим каемчатым эпителием, количество бокаловидных клеток достигает 50 % от всех имеющихся клеточных типов, что соответствует норме. Крипты хорошо выражены, на дне определяются фигуры митоза, свидетельствующие о наличии физиологической регенерации. Сосуды соединительнотканной стромы не расширены.

Морфологические проявления патологических процессов в толстом и тонком отделах кишечника отсутствуют.

На препаратах печени животных всех исследуемых групп наблюдается характерное дольчатое строение. Междольковые соединительнотканые перегородки не выражены, что соответствует видовым особенностям строения печени мышей. Микроскопические признаки отека, полнокровия, венозного застоя, воспаления и дистрофии отсутствуют. Сосуды портальной и кавальной систем без особенностей, перисинусоидальные пространства не расширены. Внутривенные желчные протоки выстланы кубическим эпителием, не расширены. Микроскопическое строение печени соответствует норме (рис. 4).



**Рис. 4.** Микроскопическое строение печени животных, получавших глину «Ундоровскую» в концентрации 10 000 мг/кг в течение 14 дней, ув.  $\times 150$



**Выводы:**

1. Минералогический состав и микробиологическая чистота глины лечебной «Ундоровской» соответствуют требованиям действующей нормативной документации. Это дает возможность изучения глины лечебной «Ундоровской» *in vivo* на лабораторных животных.

2. Так как однократное внутрижелудочное введение препарата во всех испытанных дозах (от 3000 до 10 000 мг/кг) не привело к гибели мышей, рассчитать параметры острой токсичности не удалось. Таким образом, при однократном введении в желудок доза, не вызывавшая гибели подопытных животных, составила 10 000 мг/кг.

3. В течение субхронического эксперимента препарат не влиял на поведенческие реакции животных, получавших глину в дозах от 3000 до 10 000 мг/кг, что говорит о хорошей переносимости препарата.

4. При изучении поведения животных в тесте «Открытое поле» в условиях субхронического эксперимента в первый день до и после введения препарата наблюдалась схожая картина. На 14-й день наблюдения тест «Открытое поле» был проведен повторно. При сравнении показателей вертикальной двигательной активности по группам в 1-й день и 14-й дни обнаружены статистически значимые различия ( $p=0,029$ ). Произошедшие изменения вертикальной двигательной актив-

ности связаны со снижением интереса животных к уже знакомому объекту. У самок и самцов экспериментальных групп достоверно больше число эпизодов большого груминга по сравнению с контрольной ( $p<0,001$ ). Это связано со способом введения и желанием удалить остатки введенной суспензии. У самок и самок экспериментальных групп на 14-й день введения препарата отмечалось достоверное снижение актов дефекации ( $p<0,001$ ). Наряду с эмоциональным поведением животного в нашем случае этот факт является еще и одним из проявлений желудочно-кишечного расстройства в виде запора. Данное явление исчезало самостоятельно после отмены препарата.

5. Гематологические и биохимические показатели крови, оцениваемые у мышей, которым вводили глину в дозах 6000, 8000 и 10 000 мг/кг, в начале и конце эксперимента статистически сопоставимы ( $p>0,05$ ).

6. Рассчитанные значения массовых коэффициентов печени, желудка (фундальный отдел), тонкого (тощая кишка) и толстого кишечника (ободочная кишка) мышей в опытных группах достоверно не отличались от контрольных ( $p>0,05$ ).

7. При гистологическом исследовании внутренних органов животных контрольной и всех опытных групп патологических изменений выявлено не было.

**Литература**

1. Бондарев Е.В., Штрыголь С.Ю., Дырявый С.Б. Применение энтеросорбентов в медицинской практике. Провизор. 2008; 13: 45–49.
2. Вершинин А.С., Полилов А.Н. Энтеросорбция в практике семейного врача. Рус. мед. журн. 2008; 16: 314.
3. Бондарев А.В. Анализ российского фармацевтического рынка энтеросорбционных лекарственных препаратов. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2013; 10 (ч. 2): 259–261.
4. Жиякова Е.Т., Бондарев А.В. Изучение морфологии и пористой структуры медицинских глин. Фармация и фармакология. 2014; 2: 3–5.
5. Меньшикова Л.А., Печенкина И.Г., Береза Н.С. Особенности доклинических исследований инновационных лекарственных препаратов. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 1 (2): 90–95.
6. Гуськова Т.А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований. Токсикологический вестник. 2010; 5 (104): 2–6.
7. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. М.: Медицина; 2008. 890.
8. Пермьяков А.А., Елисеева Е.В., Юдицкий А.Д., Исакова Л.С. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле». Вестник Удмуртского университета. 2013; 3: 83–90.

9. Калугев А.В. Изучение тревожности у животных – вчера, сегодня, завтра. Стресс и поведение: материалы 7-й междисциплинарной конф. по биологической психиатрии. М.; 2003: 145–148.
10. Адилов В.Б., Бережнов Е.С., Боровицкий И.П. Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации: метод. указания № 2000/34. М.; 2000.
11. Макаров В.Г., ред. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных: справочник. СПб.: ЛЕМА; 2013. 116.

## EXAMINING SAFETY OF THERAPEUTIC CLAY “UNDOROVSKAYA”

A.E. Kormishina<sup>1</sup>, P.G. Mizina<sup>2</sup>, E.V. Slesareva<sup>1</sup>, T.I. Kuznetsova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR)

e-mail: allkorm@mail.ru

*The purpose of the paper is to study the mineralogical composition, and microbiological purity of the therapeutic clay “Undorovskaya” in order to solve the problem of its further use as an enterosorbent.*

*Materials and Methods.* Clay mineralogical composition was studied using an X-ray fluorescence spectrometer (ThermoNiton FXL, Thermoscientific, USA) with built-in software. Examination of microbiological purity was carried out according to the requirements of State Pharmacopoeia XIII, and general monograph GOFs.1.2.4.0002.15 “Microbiological purity”. Tests for acute and subchronic toxicity were conducted in accordance with GOST R-53434-2009 “Principles of Good Laboratory Practice” and the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n “Good laboratory practice” (23.08.2010).

*Results.* The content of heavy metals, and the microbiological purity of the therapeutic clay “Undorovskaya” met all the requirements of the current regulatory documents. Based on test results for acute and subchronic toxicity, the authors calculated a dose that did not cause the death of experimental animals being singly injected into the stomach. The paper presents the dynamics of body weight, the evaluation of behavioral responses in the “Open field” test with the administration of various doses, hematologic and biochemical blood indices. The values of the mass coefficients of internal organs were calculated, and their histological examination was carried out.

*Conclusion.* The results of examination of mineralogical composition and microbiological purity indicate that the therapeutic clay can be studied in *in vivo* tests on laboratory animals. In case of single and long-term administration (subchronic experiment), the therapeutic clay “Undorovskaya” (doses 3000, 6000, 8000, 10 000 mg/kg) does not have a toxic effect on mice (males and females) and does not cause pathological changes in the internal organs (liver, stomach, and intestines).

**Keywords:** therapeutic clay “Undorovskaya”, mineralogical composition, microbiological purity, safety.

## References

1. Bondarev E.V., Shtrygol' S.Yu., Dyryaviy S.B. Primenenie ehnterosorbentov v medicinskoj praktike [Application of enterosorbents in medical practice]. *Provizor*. 2008; 13: 45–49 (in Russian).
2. Vershinin A.S., Polilov A.N. Enterosorbtsiya v praktike semeynogo vracha [Enterosorption in the practice of a family doctor]. *Rus. med. zhurn.* 2008; 16: 314 (in Russian).
3. Bondarev A.V. Analiz rossiyskogo farmatsevticheskogo rynka enterosorbtsionnykh lekarstvennykh preparatov [Analysis of the Russian pharmaceutical market for enterosorption drugs]. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2013; 10 (Part 2): 259–261 (in Russian).
4. Zhilyakova E.T., Bondarev A.V. Izuchenie morfologii i poristoy struktury meditsinskikh glin [Study of the morphology and porous structure of therapeutic clays]. *Farmatsiya i farmakologiya*. 2014; 2: 3–5 (in Russian).
5. Men'shikova L.A., Pechenkina I.G., Bereza N.S. Osobennosti doklinicheskikh issledovaniy innovatsionnykh lekarstvennykh preparatov. [Peculiarities of innovative drugs preclinical research]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2013; 1 (2): 90–95 (in Russian).

6. Gus'kova T.A. Doklinicheskoe toksikologicheskoe izuchenie lekarstvennykh sredstv kak garantiya bezopasnosti provedeniya ikh klinicheskikh issledovaniy [Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of their clinical study safety]. *Toksikologicheskij vestnik*. 2010; 5 (104): 2–6 (in Russian).
7. Gus'kova T.A. *Toksikologiya lekarstvennykh sredstv* [Toxicology of pharmacologic agent]. Moscow: Meditsina; 2008. 890 (in Russian).
8. Permyakov A.A., Eliseeva E.V., Yuditskiy A.D., Isakova L.S. Povedencheskie reaktsii u eksperimental'nykh zhivotnykh s razlichnoy prognosticheskoy ustoychivost'yu k stressu v teste “otkrytoe pole” [Behavioral reactions in experimental animals with different prognostic resistance to stress in “open field” test]. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. 2013; 3: 83–90 (in Russian).
9. Kaluev A.V. Izuchenie trevozhnosti u zhivotnykh – vchera, segodnya, zavtra [The study of anxiety in animals – yesterday, today, tomorrow]. *Stress i povedenie: materialy 7-y mezhdistsiplinarnoy konf. po biologicheskoy psikiatrii* [Stress and behavior: Proceedings of the 7<sup>th</sup> interdisciplinary conference on biological psychiatry]. Moscow; 2003: 145–148 (in Russian).
10. Adilov V.B., Berezhnov E.S., Borovnitskiy I.P. *Klassifikatsiya mineral'nykh vod i lechebnykh gryazey dlya tseley ikh sertifikatsii: metod. ukazaniya № 2000/34* [Classification of mineral waters and medicinal mud for the purpose of their certification: Methodological instructions No. 2000/34]. Moscow; 2000 (in Russian).
11. Makarov V.G. *Fiziologicheskie, biokhimicheskie i biometricheskie pokazateli normy eksperimental'nykh zhivotnykh: spravochnik* [Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm in experimental animals: reference book]. St. Petersburg: LEMA; 2013. 116 (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.

**Айрапетов Георгий Александрович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; e-mail: airapetovGA@yandex.ru.

**Алтынбаева Эльвира Наилевна** – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: eliese@yandex.ru.

**Анисимова Светлана Викторовна** – студент 6 курса медицинского факультет им. Т.З. Биктимирова; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smolant1@yandex.ru.

**Антонеева Инна Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

**Арямкина Ольга Леонидовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

**Березина Ирина Анатольевна** – врач отделения сосудистой хирургии; ГУЗ «Пермская областная «Ордена Знак почета» клиническая больница»; e-mail: airinperm@yandex.ru.

**Ветюгов Дмитрий Евгеньевич** – хирург; ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 7 им. Е.Л. Березова» г. Нижний Новгород; e-mail: vita.dem64@yandex.ru.

**Воротников Александр Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; e-mail: vorotnikovaa@mail.ru.

**Генинг Снежанна Олеговна** – клинический ординатор; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: sgening@bk.ru.

**Генинг Татьяна Петровна** – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: Naum-53@yandex.ru.

**Глазкова Елена Николаевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: glazkova\_en@list.ru.

**Городничев Руслан Михайлович** – доктор биологических наук, профессор, проректор по научно-исследовательской работе; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: gorodnichev@vlgaftc.ru.

**Горячая Марина Николаевна** – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

**Грошилин Виталий Сергеевич** – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой хирургических болезней № 2; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: groshilin@yandex.ru.

**Демченко Виталий Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»; e-mail: vita.dem64@yandex.ru.

**Дергунова Юлия Анатольевна** – аспирант кафедры онкологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач-патологоанатом ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска; e-mail: blade-246@yandex.ru.

**Дмитриева Екатерина Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: dmitrieva-86@mail.ru.

**Долгова Динара Ришатовна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: monika\_rainbow@mail.ru.

**Дронов Сергей Вадимович** – кандидат физико-математических наук, доцент кафедры математического анализа; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: 656037@mail.ru.

**Евсеев Роман Михайлович** – аспирант кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smolant1@yandex.ru.

**Есенева Фарида Мухарбиевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: Eseneeva85@bk.ru.

**Иванов Сергей Михайлович** – младший научный сотрудник Научно-исследовательского института проблем спорта и оздоровительной физической культуры; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: sergiusvl@rambler.ru.

**Каменек Людмила Кирилловна** – доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биологической химии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: kameneklk@mail.ru.

**Колесников Дмитрий Леонидович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»; e-mail: vita.dem64@yandex.ru.

**Коновалов Евгений Александрович** – ассистент кафедры травматологии и ортопедии; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; e-mail: Konovalov\_Evg@mail.ru.

**Кормишина Алена Евгеньевна** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: allkorm@mail.ru.

**Костишко Борис Борисович** – инженер-исследователь, Научно-исследовательский технологический институт им. С.П. Капицы; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: shuldig-zdes@yandex.ru.

**Котельникова Людмила Павловна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера»; e-mail: splaksin@mail.ru.

**Кузнецова Татьяна Ивановна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tattkuznetsova@mail.ru.

**Кукош Михаил Валентинович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»; e-mail: vita.dem64@yandex.ru.

**Куулар Аида Алексеевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: Aida.kuular@list.ru.

**Макаров Сергей Викторович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: dokmak\_1@mail.ru.

**Маркевич Валерия Викторовна** – аспирант кафедры физиологии и спортивной медицины; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: valeria-markevich@yandex.ru.

**Мизина Прасковья Георгиевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, зам. директора; ФБГНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений»; e-mail: mizina-pg@yandex.ru.

**Мордяков Алексей Евгеньевич** – аспирант кафедры факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; врач-хирург ожогового отделения ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска»; e-mail: blade-246@yandex.ru.

**Мрыхин Глеб Александрович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: lamirzoev@mail.ru.

**Мухамадеев Ильдус Султанович** – доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера»; зав. отделением сосудистой хирургии; ГУЗ «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница»; e-mail: ildus\_60@mail.ru.

**Мясникова Динара Фанильевна** – аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: [dinusya.86@mail.ru](mailto:dinusya.86@mail.ru).

**Низамова Лилия Талгатовна** – аспирант кафедры факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

**Новгин Дмтрий Сергеевич** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; e-mail: novginov@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.

**Островский Владислав Казимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smolant1@yandex.ru.

**Плешивцев Александр Игоревич** – студент 4 курса биологического факультета; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: alexfinnov@yandex.ru

**Пономаренко Ирина Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; e-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru.

**Приходько Любовь Олеговна** – аспирант кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»; e-mail: pm.150291@yandex.ru.

**Приходько Максим Николаевич** – аспирант кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»; e-mail: pm.150291@yandex.ru.

**Пятин Василий Федорович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой физиологии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: pyatin\_vf@list.ru.

**Решетников Евгений Николаевич** – кандидат биологических наук, доцент кафедры медико-биологических дисциплин; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; e-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru.

**Рощина Людмила Васильевна** – старший преподаватель кафедры физиологии и спортивной медицины; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: ljudaroschina@yandex.ru.

**Руденко Татьяна Георгиевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной морфологии; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; e-mail: blade-246@yandex.ru.

**Рузов Виктор Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: cagkaf@mail.ru.

**Симонова Жанна Георгиевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет»; e-mail: pm.150291@yandex.ru.

**Слесарева Елена Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой морфологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: gistology2@mail.ru.

**Смолькина Антонина Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: smolant1@yandex.ru.

**Соцкая Яна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»; e-mail: sotckaya@mail.ru.

**Степанов Руслан Алексеевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии; ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера»; врач отделения сосудистой хирургии; ГБУЗ «Ордена «Знак почета» Пермская краевая клиническая больница»; e-mail: rusl-stepanov@yandex.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.

**Султанмуратов Магомедрасул Ибрагимович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней № 2; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: 79882515491@yandex.ru.

**Тагирова Надия Тагировна** – врач-терапевт, зав. кабинетом гипербарической оксигенации; ГУЗ «Ульяновский областной клинический госпиталь ветеранов войн»; e-mail: eliese@yandex.ru.

**Федорова Ольга Игоревна** – доктор биологических наук, профессор кафедры зоологии и физиологии; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: oifedorova50@mail.ru.

**Федотова Антонина Юрьевна** – инженер-исследователь НИМБЦ; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: tonechkatuzeeva@mail.ru.

**Хабарова Алина Валерьевна** – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии им. В.М. Фролова; ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святого Луки»; e-mail: khabarova9191@mail.ru.

**Цыганков Петр Владимирович** – проректор по лечебной работе; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: groshilin@yandex.ru.

**Чарышкин Алексей Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии; ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; e-mail: charyshkin@yandex.ru.

**Челноков Андрей Алексеевич** – доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой естественно-научных дисциплин; ФГБОУ ВО «Великолукская государственная академия физической культуры и спорта»; e-mail: and-chelnokov@yandex.ru.

**Чернышова Екатерина Владимировна** – аспирант кафедры хирургических болезней № 2; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»; e-mail: stella-star23@mail.ru.

**Чуков Сергей Залимович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»; e-mail: chukov@mail.ru.

**Чурносов Михаил Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин; ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

**Шехтер Анатолий Борисович** – доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной морфологии; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; e-mail: blade-246@yandex.ru.

**Широлапов Игорь Викторович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; e-mail: ishirolapov@mail.ru.

**Яценко Михаил Владимирович** – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и прикладной психологии; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет»; e-mail: e.yatsenko@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 по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

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](mailto:ulsubook@yandex.ru)